Aus dem PIUS-HOSPITAL der Stadt OLDENBURG in OLDENBURG
Ärztlicher Direktor und Chefarzt der Inneren Abteilung
Professor Dr. med. F. Thedering

DAS PLASMOZYTOM
mit besonderer Berücksichtigung der Fälle mit Hyperlipidämie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Germán Duque Mejía

aus Kolumbien/Südamerika

1962

7377

Aus dem PIUS-HOSPITAL der Stadt OLDENBURG in OLDENBURG
Ärztlicher Direktor und Chefarzt der Inneren Abteilung
Professor Dr.med. F. Thedering

D A S P L A S M O Z Y T O M

mit besonderer Berücksichtigung der Fälle mit Hyperlipidämie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Germán Duque Mejía
aus Kolumbien/Südamerika

Dekan:	Professor Dr. E. Fröhlich
1. Berichterstatter:	Professor Dr. F. Thedering
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H.E. Bock

Zum Abschluß meines zehnjährigen Aufenthaltes in Deutschland

i n m e m o r i a m

Inhaltsverzeichnis und Einteilung

I. ALLGEMEINES

1.) Historische Entwicklung des Plasmozytoms.....Seite: 1
2.) Ätiologie und Definition.....: 3

II. VERLAUFSFORMEN DES PLASMOZYTOMS

Die m e d u l l ä r e n Plasmozytome:

1.) Das aleukämische Plasmozytom.....: 6
2.) Das leukämische Plasmozytom.....: 9

3.) Das solitäre Plasmozytom.....: 9
4.) Das multiple Plasmozytom.....: 11

5.) Die e x t r a m e d u l l ä r e n Plasmozytome.....: 12

III. SYMPTOMATOLOGIE UND LABORATORIUMSBEFUNDE

1.) Häufigkeit,Alters- und Geschlechtsverteilung.....: 20
2.) Allgemeine klinische Erscheinungen.....: 20
3.) Der Plasmozytomschmerz und sein Röntgenbild.....: 21
4.) Die normochrome Anämie beim Plasmozytom (Blutbild).....: 24
5.) Plasmozytom und Knochenmark.....: 24
6.) Plasmozytomeinteilung nach dem Elektrophoresediagramm..: 34
7.) Ultracentrifugation und Immunoelektrophorese.....: 36
8.) Eiweißchemische Veränderungen im Blutplasma u.Serum....: 37
9.) Bence-Jones-Proteinurie.....: 40
10.) Die Plasmozytomniere.....: 40
11.) Hypercalcämie.....: 41
12.) Amyloid oder Paramyloid.....: 43
13.) Leber,Milz und Lymphknoten beim Plasmozytom.....: 43
14.) Der Augenhintergrund.....: 45
15.) Nervensymptome.....: 46

IV. PLASMOZYTOM UND HÄMORRHAGISCHE DIATHESE

1.) Häufigkeit.....: 48
2.) Uber die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Blut-
-gerinnungsstörungen beim Plasmozytom.....: 48
3.) Uber die geradezu charakteristische Atypie des Gerin 51
-nungsbildes beim Plasmozytom.....:
4.) Blutungstyp beim Plasmozytom.....: 52

V. PLASMOZYTOM UND FETTSTOFFWECHSEL

1.) Literaturübersicht.....: 53
2.) Lennard-Jones-Fall; Frames-Fall:Referate "in extenso"..: 55
59
3.) Diskussion.....:

VI. DIFFERENTIALDIAGNOSE DES PLASMOZYTOMS .....Seite: 63

VII. VERLAUF UND PROGNOSE DES PLASMOZYTOMS .....: 67

VIII. ÜBER DIE THERAPIE DES PLASMOZYTOMS .....: 69

IX. BESCHREIBUNG EINES EIGENEN FALLES VON GAMMA-PLASMOZYTOM MIT HYPERLIPIDÄMIE, XANTHOMATOSE UND HÄMORRHAGISCHE DIATHESE --- 76

1.) Anamnese.....: 77
2.) Physikalische Untersuchung.....: 80
3.) Klinische und Laboratoriumsdiagnostik.....: 83
4.) Knochenmarksbeurteilung.....: 90
5.) Verlauf der Erkrankung nach der Sicherung der -Diagnose eines Plasmozytoms.....: 93
6.) Hyperlipidämie und Xanthomatose.....: 93
7.) Abschließende Beurteilung unseres Krankheitsfalles..: 97

X. ZUSAMMENFASSUNG .....: 100

LITERATURVERZEICHNIS .....: 102

Das Plasmozytom

I. ALLGEMEINES

1. Historische Entwicklung des Plasmozytoms:

Die Geschichte des Plasmozytoms lässt sich gegenwärtig 118 Jahre zurückverfolgen (ADAMS et al.). Es ist gut,wenn man sich am Anfang dieser Arbeit an die Pionierleistung der unzähligen Forscher erinnert,welche im Laufe der Zeit durch ihre unermüdlichen Untersuchungen und durch die objektive Mitteilung ihrer Beobachtungen dazu beigetragen haben "das heutige Bild des Plasmozytoms" in seiner Gesamtheit abzurunden.

England,im Jahre 1845.In der Praxis von Sir James WATSON erschien ein 47jähriger Lebensmittelhändler und gab an "sich seit 13 Monaten sehr schlecht zu fühlen".Bei der eingehenden Untersuchung der Humores dieses Patienten wurde die Aufmerksamkeit von Sir WATSON auf den Urin gerichtet.Darin befand sich eine "merkwürdige Substanz", welche bei Abkühlung des Urins erstarrte.Zusammen mit seinem Kollegen Dr.MacINTYRE,der wegen dieses auffälligen Befundes konsultiert wurde,schickte Dr.WATSON eine Urinprobe an Henry BENCE-JONES mit der Bitte,dieses "animal matter",wie sie die Substanz nannten, zu analysieren.Nach eigehendem Studium fand BENCE-JONES heraus,daß diese ungewöhnliche Substanz sich beim Erwärmen des Urins präzipitierte, sich beim Sieden wieder auflöste und beim Abkühlen erneut erschien.
Einige Zeit später,nach dem Tode des genannten Krämers,wurde von BENCE-JONES selbst die Sektion der Leiche durchgeführt.In seinem Protokoll war vermerkt,daß "die Struktur der Rippen sich mit der größten Leichtigkeit durchschneiden ließ, und daß die Wirbelkörper derart verändert wären,daß man sie mit einem Messer ohne Schwierigkeiten zerschneiden konnte".
Aus den chemischen Eigenschaften der Urinsubstanz folgerte BENCE-JONES,daß es sich bei ihr um "einen oxydierten oder hydrierten Abkömmling von Albumin" handelt. Ebenso deutete er an,daß die Substanz

in weiteren Fällen von "mollities osseum" gesehen werden könnte und prophezeite,daß die Erklärung ihrer Bildung dazu führen würde, "die Natur der Erkrankung mit Knochenläsionen kennenzulernen". Nun ist dieses Protein als BENCE-JONES-Protein in die Geschichte eingegangen und wie wir später sehen werden,wird es oft beim Plasmozytom mit dem Urin ausgeschieden.

1846,also ein Jahr darauf,erschien eine Arbeit von DALRYMPLE unter dem Titel "microscopical character of mollities osseum".In seinem Bericht beschrieb er das grobe Aussehen der erkrankten Knochen,erkannte die Durchsetzung derselben durch "n u c l e a t e d c e l l s" und vermutete richtig die bösartige Natur der Erkrankung.

Erst 1850 referierte MacINTYRE den Fall von Sir WATSON und BENCE-JONES. Anhand dieses Falles machte er eine Darstellung der Krankheitssymptomatologie,welche wegen ihrer Trefflichkeit heute -so wie vor 118 Jahren- völlige Gültigkeit besitzt.

Den Namen "m u l t i p l e s M y e l o m" verdanken wir Herrn von RUSTIZKY,der im Jahre 1873 anhand eines eigenen Falles die Krankheit beschrieb.Sein Fall wies multiple,dem Knochenmarksparenchym homologe und nur auf das Skelettsystem beschränkte Geschwülste auf.Er hielt die Erkrankung für eine Knochenmarkshyperplasie.

OTTO KAHLER,Internist zu Wien (1849-1893),gebührt der Verdienst,die vier Kardinalmerkmale des Plasmozytoms beschrieben zu haben: 1)Knochenschmerzen, 2)Deformation und abnorme Fragilität der Knochen, 3)Kachexie und 4)BENCE-JONES-Proteinurie.Diese Veröffentlichung erfolgte im Jahre 1889.

Die erste Beschreibung von atypischen Plasmazellen stammt von FOA (1904). Ihre Erkennung als Myelomzellen aber gelang erst WALLGREN im Jahre 1921.

Zehn Jahre nach Erscheinen der Arbeit OTTO KAHLERS ,nach dem übrigens das Plasmozytom hin und wieder genannt wird,bemerkte ELLINGER erstmalig die Wechselbeziehungen zwischen Hyperproteinämie und multiplen Knochentumoren.Diese wichtige Entdeckung wurde 1917 von JACOBSON bestätigt und seit dieser Zeit von vielen anderen Autoren erneut hervorgehoben.

REIMANN machte 1932 auf eine vermehrte Rollenbildung der Eryzhrozyten

beim Plasmozytom aufmerksam.

BELL deutete 1933 Nierensymptome als "intranephritische Hydronephrose".

LONGSWORTH,SHEDLOVSKY und MacINNES (1939) waren die ersten,die elektrophoretische Untersuchungen bei Fällen mit Plasmozytom durchgeführt haben.Sie wiesen auf das Vorliegen von ungewöhnlichen Spektren hin und stellten bei 2 Fällen ziemlich charakteristische Abnormitäten fest. KERWICK veröffentlichte 1940 die Ergebnisse seiner kombinierten elektrophoretischen und Ultracentrifugenuntersuchungen bei 5 Fällen. Besonders eingehende und exakte Studien dieser Art sind von GUTMAN et al.und von MOORE et al.durchgeführt worden.

In den letzten 35 Jahren sind zahlreiche Veröffentlichungen über Plasmozytome erschienen.Diese Arbeiten gestatteten die übersichtliche Beobachtung eines immer größerwerdenden Patientengutes und erleichterten den Klinikern in aller Welt eine sehr tiefgehende Erforschung des Plasmozytoms bezüglich seiner Symptomatologie,seines klinischen Bildes,seiner Atypien,seiner Störungen im Blut- und Eiweißchemismus, seiner Diagnosestellung und seines Verlaufes.
Die Namen von PATEK und CASTLE;APITZ;JOCHMANN und SCHUMM;MAGNUS-LEVY; WALLGREN;GESCHICKTER und COPELAND;BAYRD und HECK;SNAPPER et al.;LI GUGLIELMO;ADAMS et al.;van DOMMELEN;MANDEMA,PENDE und CHIARIONI; ASCHOFF;UNDRITZ,FLEISCHACKER und KLIMA;SANDKÜHLER;ROHR;WUHRMANN und WUNDERLY;WALDENSTRÖM,und vielen anderen mehr sind für die Plasmozytomerforschung und -beschreibung ein fester Begriff geworden.

2. Ätiologie und Definition:

Seit 1846 DALRYMPLE zuerst die bösartige Natur der Plasmozytome vermutet hatte,wird das Plasmozytom nach heutiger Nomenklatur sowohl von den Klinikern wie von den Pathologen als eine bösartige Geschwulst von Plasmazellen des Knochenmarks als Mutterboden betrachtet.Aus genetischen und morphologischen Gründen haben PATEK und CASTLE sowie APITZ mit Recht den Namen P l a s m o z y t o m geprägt.Die ersten Beschreibungen des Plasmozytoms benennen die Geschwulst noch als multiples Myelom.Damit sollte im Sinne von vonRUSTIZKY gesagt sein, daß Knochenmarksgewebe geschwulstartig wuchert.Die Beobachtungen in der gesamten Weltliteratur stimmen darin überein,daß das Myelom immer einem Plasmozytom entspricht.

Die Ätiologie dieser Geschwulst ist nicht bekannt.Die neoplastisch wuchernden und entarteten Plasmazellen werden als Bildungsstätte der Paraproteine betrachtet. Das Plasmozytom ist der klinische Hauptvertreter derjenigen krankhaften Zustande,die man heute als Hyperproteinämie und zugleich als Paraproteinämie zu bezeichnen pflegt.Der Name Paraproteinämie von APITZ vor zwanzig Jahren "postuliert",ist auch nach immunoserologischen Untersuchungen berechtigt,indem WUHRMANN,WUNDERLY und HÄSSIG bei 4 Fällen von beta-Globulin-Plasmozytomen im Präzipitationsversuch atypische Globuline nachweisen konnten.Merkwürdigerweise war der Ausfall bei Fällen von gamma-Globulin-Plasmozytom immer negativ, und zwar unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen des BENCE-JONES-schen Eiweißkörpers.Die in ihrer physikalisch-chemischen Natur einheitlich erscheinenden Plasmozytom-Globulinfraktionen erwiesen sich bei LOHSS und HILLMANN aus der BENNHOLDschen Klinik als immunologisch heterogen,wobei die Antigenzusammensetzung qualitativ und quantitativ wechselte.Zu ähnlichen Ergebnissen kamen SLATER et al. KORNGOLD et al.nahmen an,daß die Plasmozytomglobuline veränderte gamma-Globuline seien,was KNEDEL neuerdings überzeugend zeigen konnte. Für ihn sind alle Proteintypen gamma-Globuline und ihre unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit geht auf einen verschiedenen Neuraminosäuregehalt der Paraproteine zurück.Die Plasmozytom-Paraproteine sind demnach defekte gamma-Globuline. Das BENCE-JONES-Protein wird als Vorstufe dieser Paraproteine aufgefasst (PUTNAM).

LAWSON et al.stellten bei ihren Plasmozytompatienten trotz teilweise hoher gamma-Globulinwerte einen hochgradigen Mangel oder gar vollständiges Fehlen von Antikörpern im Serum fest,womit die erhöhte Anfälligkeit für Infekte,eine klinisch schon lange bekannte Tatsache, erklärt ist.

In der Klinik ist aber nicht eine einheitliche Gruppierung der Paraproteinämietypen gegeben,sondern man unterscheidet nach der Wanderungsgeschwindigkeit in der Elektrophorese einen "alpha-, beta- und gamma- Globulintypus des Plasmozytoms",die RIVA als sogenannte M-Gradienten herausgestellt hat.Die verschiedenen Paraproteinämietypen des Plasmozytoms sind mit so kennzeichnenden Verschiebungen der Eiweißfraktionen und der Eiweißlabilitätsreaktionen im Blutplasma verbunden,daß WUHRMANN sie als Modellfall für seine Konstellations-

syndrome der Eiweißreaktionen im Blutplasma unter den verschiedenen krankhaften Zuständen (wie Entzündung,Nephrose, Cirrhose usw.) zugrunde legen konnte.

... ...

II. VERLAUFSFORMEN DES PLASMOZYTOMS

Klinisch lassen sich bei den Plasmozytomen verschiedene zum Teil ineinander übergehende Formen und Entwicklungsstadien unterscheiden (APITZ,LICHTENSTEIN und JAFFE). Wir trennen die medullären von den extramedullären Plasmozytomen:

Die m e d u l l ä r e n Plasmozytome mit ihren 4 Verlaufsformen:

1.) Das aleukämische Plasmozytom (diffuses plasmacelluläres Myelom)
2.) Das leukämische Plasmozytom (Plasmazellenleukämie)
3.) Das solitäre Plasmozytom (lokalisiert-isoliertes Myelom) und
4.) Das multiple Plasmozytom (multiple plasmacelluläre Myelome).

Dann folgen:

Die e x t r a m e d u l l ä r e n Plasmozytome, welche sowohl solitär als auch multipel auftreten können.

Nur die wesentlichen und charakteristischen Zuge dieser Verlaufsformen werden in dieser ersten Übersicht abgehandelt. Es soll hier der Versuch unternommen werden, eine schematische übersichtliche Einteilung der klinischen Verlaufsformen des Plasmozytoms zu realisieren. In Anlehnung an die Übersichtstabelle der Hämoblastosen von HEILMEYER und RÖSSLE wurde das " statische " Schema (Abb.1) verfertigt. Zur Erklärung für die fliessenden Übergänge der Zusammenhänge " des dynamischen Ablaufs " zwischen isoliertem Plasmozytom, multiplem Plasmozytom und leukämischer Generalisation bedienten wir uns des Schemas von GROSS (Abb.2), welches die Kombinationen zwischen tumorösen und leukämischen Manifestationen nach unserer Ansicht am besten veranschaulicht.

1. Das aleukämische Plasmozytom:

Es wurden und es werden immer wieder Plasmozytome ohne knotige Wucherung beschrieben. BEBLINGER;SPILLER und REVETAS;WEISSENBACH und LIEVRE u.a. hielten diese " **diffus infiltrierende Form** " für eine besondere Spielart des Plasmozytoms. Das Skelett präsentiert auf der Röntgenplatte das Bild der diffusen Osteoporose (nach -

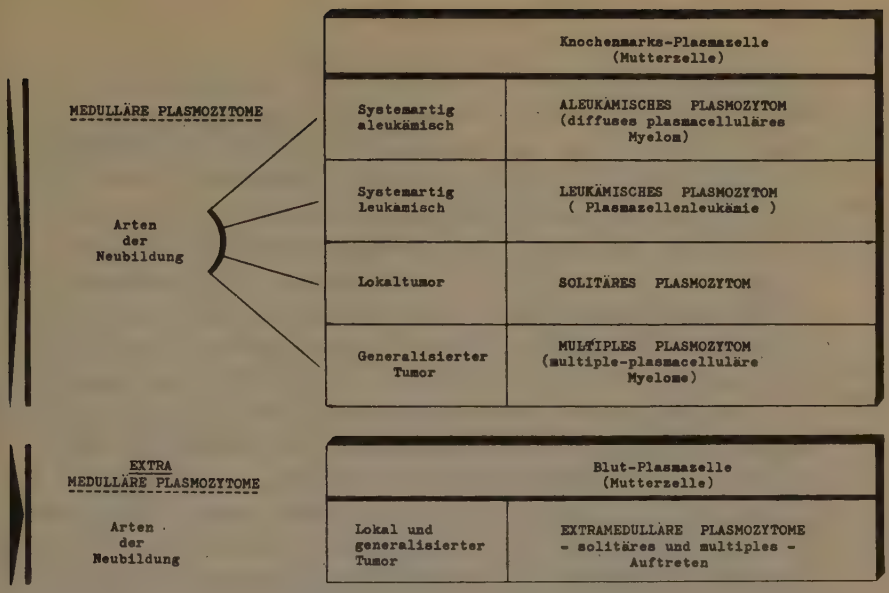


Abb.1 - Übersicht der medullären und extramedullären Verlaufsformen des Plasmozytoms
(In Anlehnung an HEILMEYER und RÖSSLE)

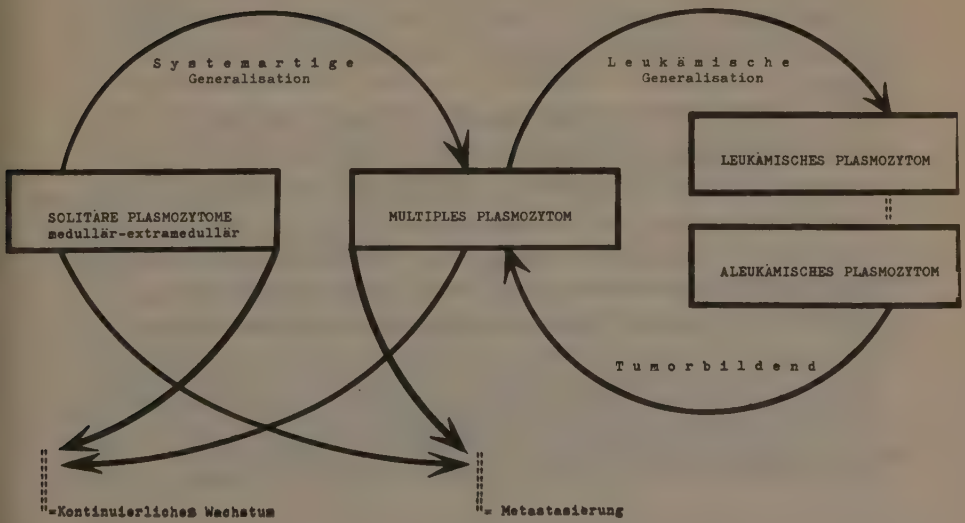


Abb.2 Zusammenhänge zwischen solitärem Plasmozytom, multiplem Plasmozytom und leukämischer Generalisation.
(In Anlehnung an GROSS)

DAHLIN in 72% der Fälle von über zweitausend Knochentumoren). SPILLER und REVETAS sind der Meinung,daß dieses d i f f u s e P l a s m o z y t o m das Vorstadium der tumorösen Erkrankung sei. Tatsächlich hat die moderne Knochenmarkspunktion gezeigt,daß fast bei jedem knotigen Plasmozytomfall eine diffuse Durchsetzung des Markes mit den typischen Plasmozytomzellen vorliegt.Es ist klar,daß die von allen Autoren in zahlreichen Fällen erhaltenen positiven Markbefunde nicht durch ein zufälliges Treffen von einzelnen Plasmozytomknoten im Sternum gewonnen worden sind (APITZ). Das Plasmozytom wächst also nicht nur knotig,sondern fast immer auch diffus.Tumorbildung und leukämische Generalisation (Abb.1 u. 2) liegen nebeneinander vor und beweisen damit wiederum die Wesensgleichheit beider Erkrankungen,wofür die experimentelle Leukoseforschung so viele Beweise erbracht hat (GROSS u.BOCK). Aber nicht alle Fälle erleben noch das Spätstadium der tumorösen Generalisation, da sie schon in dem Stadium des aleukämischen Verlaufes häufig an der Plasmozytomniere oder an dem paraproteinämischen Coma,schließlich auch an der Anämie oder an einem Querschnittssyndrom früher zugrunde gehen. Das aleukämische Plasmozytom,das sich also vorwiegend diffus und nicht in erster Linie tumorartig ausbreitet,zeigt in der Regel eine lange Verlaufsform.

Die s u b j e k t i v e n Hinweise für die Diagnose sind rheumatische Schmerzen vor allem im Rücken und in der Kreuzbeingegend. Blässe,Gewichtsabnahme,Müdigkeit und Kurzatmigkeit sind -neben der genannten Schmerzen- Symptome,die den Patienten meist zum Arzt führen.

O b j e k t i v e Hinweise ergeben die normochrome Anämie,die erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit,die Veränderungen des übrigen Blutchemismus und des Elektrophoresediagramms.Die diffuse Osteoporose kann natürlich nicht als pathognomonisches Zeichen gewertet werden. Manchmal ist eine Spontanfraktur eines Wirbelkörpers (Wirbelkollaps) das erste Krankheitszeichen.Sie ist die Folge der Osteoporose und der dadurch bedingten erheblichen Abplattung der Wirbelkörper.

Eine restlose Klärung der Diagnose bringt n u r die Knochenmarkspunktion,zu der die maximal erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit,eine Anämie oder das elektrophoretische Spektrum mit der typischen Paraproteinämie meistens Veranlassung gibt.BENCE-JONES-Körper im Urin ist

selten der Anlaß für diese Untersuchung.

2. Das leukämische Plasmozytom:

Beim multiplen Plasmozytom ist das vereinzelte Vorkommen von Plasmazellen im peripheren Blut nichts ungewöhnliches.Selten kommt es zum reichlichen Austreten solcher Zellen,man spricht dann von Plasmazellenleukämie bzw.von leukämischem Plasmozytom.Nach BICHEL et al. soll ein Fall auf etwa 50 multiple Plasmozytome kommen.TOSHIDA, TAKAGI et al.haben neben einer eigenen Beobachtung 55 Fälle der Weltliteratur zusammengestellt.Insgesamt verlaufen die Plasmazellenleukämien viel rascher als die multiplen Plasmozytome; sie entsprechen akuten und subakuten unreifzelligen Leukosen (BARTELHEIMER u.MAURER). THEDERING hat in Tübingen und Oldenburg unter 60 Fällen agonal 1 Fall von leukämischem Plasmozytom gesehen.Neben der Beteiligung von Blut und Knochenmark findet sich häufig Hepatosplenomegalie und Lymphknotenbeteiligung.Im Knochenmark,Lymphknoten,Leber und Milz entwickelt sich eine diffuse Plasmozytomzelleninfiltration. Diese häufige Infiltration (von SHAPIRO und WATSON 1953 auch durch Milzpunktion erwiesen) ist nach ROHR sehr bedeutungsvoll,denn sie gibt ihm die Voraussetzung für seine Ausschwemmungslehre.Auch aleukämische Formen und Übergangsformen kommen vor:zwischen multiplem Plasmozytom und Leukämie (BARTELHEIMER). Nach TISCHENDORFF entsprechen diese Verhältnisse der Trias Lymphosarkom-Lymphosarkomatose und lymphosarkomatösen Leukämie.Anämie und Thrombopenie entwickeln sich hochgradig (Blutungen).Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist mäßig bis stark erhöht. WUHRMANN und WUNDERLY halten das leukämische Plasmozytom für d a s alpha-Plasmozytom in bezug auf sein Elektrophoresediagramm.
Das leukämische Plasmozytom,das keine so großen diagnostischen Schwierigkeiten macht, verläuft in wenigen Monaten letal.

3. Das solitäre Plasmozytom:

Das solitäre Plasmozytom ist nicht so selten.In der neuen Literatur liegt eine ganze Reihe von Mitteilungen vor.Während MAGNUS-LEVY das solitäre Plasmozytom als Frühstadium des generalisierten Prozesses ablehnte,sprach sich APITZ für die Wesensgleichheit des solitären und des multiplen Plasmozytoms aus.Solitäre Knochenplasmozytome haben eine in letzter Zeit sehr gut demonstrierte Neigung zur Gene-

ralisation,zur Invasion und zur weiten Streuung.Mindestens 25% der Literaturfälle sind doch Vorläufer eines multiplen Plasmozytoms. GOOTNICKs-Arbeit über 61 solitäre Plasmozytome der Knochen zeigte, daß 9 von 16 Patienten an multiplem Plasmozytom starben,und daß bei 14 von den 43 Lebenden eine Streuung stattfand.PAUL und POHLE beobachteten 45 Patienten mit solitären medullären Plasmozytomen während einer längeren Zeit.Bei 3 Patienten stellten sie ein Wiederkehren der Tumoren nach Operation oder Bestrahlung fest. 4 hatten eine Streuung und 7 starben an multiplem Plasmozytom.Bei vielen dieser Fälle wurde der Beweis der Dissemination oder der Generalisation durch die Röntgenuntersuchung erbracht.Die höchste Streuungsrate wurde aber bei der sorgfältigen Prüfung der Knochenmarksausstriche festgestellt.Solche Knochenmarkspunktate zeigten sehr oft eine deutliche Vermehrung der Plasmazellen bzw.der Plasmozytomzellen bevor irgendwelche klinischen Anzeichen einer Generalisation bemerkt werden konnten.Damit scheint doch der Beweis erbracht worden zu sein,daß die solitären Plasmozytome das unilokale und unizentrische Stadium des multiplen Tumors darstellen. Die Verhältnisse liegen hier ähnlich wie beim Lymphogranulom,das auch in seltenen Fällen isoliert vorkommt.

Die Exstirpation solcher isolierter Knoten hat manchmal völlige Heilung gebracht (BEYER;CHESTERMANN).
Die Prädilektionsstellen des solitären Plasmozytoms sind Schädel (Schrotschußschädel),Rippen und Wirbelsäule.
Beim solitären medullären Plasmozytom gibt es sichere Fälle,bei denen jegliche stärkere Veränderung des Blutchemismus,der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Elektrophoresediagramme fehlt. WUHRMANN und WUNDERLY berichten von einem eigenen Fall mit drei ergriffenen Brustwirbeln und Querschnittsläsion,bei dem die Diagnose bioptisch gesichert werden konnte.Im Sternalpunktat fanden sich keine Plasmozytomzellen. Erst später kam es zu der blutchemischen Entwicklung eines Plasmozytoms. DI GUGLIELMO und CORTI beschrieben einen ganz ähnlichen Fall.
Im Gegensatz zu dem leukämischen,zu dem multiplen und zu dem aleukämischen Plasmozytom,für die noch keine Heilbehandlung bekannt ist,spielt beim solitären Plasmozytom die Frühdiagnose eine wesentliche Rolle,da durch Operation und Nachbestrahlung in günstigen Fällen eine Heilung erzielbar ist.
Die s u b j e k t i v e n Hinweise sind häufig Schmerzen lokaler Art.

Nicht selten ist aber sehr schwierig die Diagnose zu stellen. Erstens weil die subjektiven Symptome meistens zu spät (Metastasierung, Generalisation) Anlass zu einer Röntgenuntersuchung geben und zweitens weil die o b j e k t i v e n Hinweise ziemlich stumm sind. Die B i o p s i e und die histologische Untersuchung stehen hier im Vordergrund der diagnostischen Bemühungen.

4. Das multiple Plasmozytom:

" Die multiplen Plasmozytome stellen eine große Zahl multizentrischer Tumoren dar. Sie stehen in den blutbildenden Geweben und zeigen bald ein mehr metastatisch-destruierendes, bald ein mehr systemartig-infiltratives Wachstum und können schließlich leukämisch generalisieren (GROSS und BOCK)".

Röntgenologische Veränderungen von zystisch-trabekulärer Form im Sinne des Seifenblasenaspektes sind sehr charakteristisch und sehr häufig anzutreffen. Im Gegensatz zum aleukämischen Plasmozytom kann hier das Röntgenbild doch evtl. auf die richtige Diagnose hinweisen.

Im übrigen haben wir beim multiplen Plasmozytom ein ausgeprägteres klinisches Bild der Erkrankung mit ihren wichtigsten subjektiven und objektiven Symptomen. Selbstverständlich kann die Krankheit einen sehr schleichenden Anfang aufweisen. Gegenüber dem aleukämischen Plasmozytom aber ist ihre Verlaufsform doch deutlich akzentuierter, abfallender; die Skelettschmerzen ubiquitär und stärker, die subjektiven Beschwerden peinigender, die objektiven Hinweise ausgeprägter und die Gefahr von Spontanfrakturen viel größer.

Nach der Grunderscheinung des geschwulstigen Prozesses sind die "Plasmazellwucherung und die Atypie der Zellen obligat" (SANDKÜHLER).

Ganz selten macht ein extramedullärer Plasmozytomherd an den inneren Organen und Schleimhäuten zuerst auf die Krankheit aufmerksam. Daß ein multiples Plasmozytom von einem extramedullären Plasmozytom seinen Ausgang überhaupt nehmen kann, werden wir unten erwähnen.

Neben der Paraproteinämie läßt sich bei einem großen Teil der Patienten mit multiplem Plasmozytom das BENCE-JONES-Protein im Urin feststellen.

5. Die e x t r a m e d u l l ä r e n Plasmozytome:

KAHLER (1889) wird die erste Beschreibung des multiplen Plasmozytoms mit seinen vier Kardinalmerkmale zugeschrieben.Etwas früher sogar,im Jahre 1873,beschrieb ARNOLD den ersten Fall mit extramedullärer Lokalisation . Bis 1943 waren nur 128 Fälle von extramedullären Plasmozytomen beschrieben (HELLWIG),aber deren Zahl ist bis zum Jahre 1957 durch HAMPTOM und GANDY auf 190 angestiegen und diese Liste ist sehr wahrscheinlich unvollständig.Trotz allem ist es eine Tatsache, daß der Tumor relativ selten auftritt.

Obwohl fast jedes Organ und Gewebe befallen werden kann,ist der häufigste Sitz der Erkrankung und der Entstehung d e r o b e r e Respirationstrakt, die N a s o p h a r y n x und die T o n s i l l e n.
In letzter Zeit präsentierten CARSON und ACKERMAN 12 Fälle von Patienten mit extramedullären Tumoren,welche sie eine Strecke von 1 bis 13 Jahren beobachtet hatten. 9 von diesen Tumoren hatten ihren Ursprung im oberen Respirationstrakt oder im Mund. Nach der Operation entwickelten sich bei 8 von 12 Patienten neue Tumoren oder Metastasen,und zwar: 3 in der Nasenhöhle oder in deren Weichteilen,3 in den Knochen und bei 2 entwickelte sich ein multiples Plasmozytom.Ein Patient starb 13 Jahre nach dem operativen Vorgehen,ohne daß die Autoren die Todesursache hätten erfahren können. 3 lebten 9 bis 34 Monate,ohne daß sich eine Streuung oder eine Neubildung gezeigt hätte.Bei 5 von diesen Patienten wurden Bestrahlungen durchgeführt,welche als "relativ" erfolgreich bezeichnet wurden. Es herrscht bei allen Autoren weitgehende Übereinstimmung darüber,daß die solitären extramedullären Plasmozytome,ganz unabhängig von ihrem Entstehungsort,einen Verlauf nehmen,bei dem keine prognostische Vorhersage möglich ist.Sie stellen alle metastasierende bösartige Geschwülste mit lokalen Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen besonders im Skelett dar (WUHRMANN).

Von den 128 Fällen von HELLWIG nahmen ganze 63 ihren Anfang im Bereich des oberen Respirationstraktes und 47(!) in der K o n j u n k t i v a.

Andere Entstehungsorte sind nicht sehr häufig und beziehen sich in der Regel auf das l y m p h a t i s c h e S y s t e m, also auf die Lymphknoten,die Thyreoidea,das Intestinum,die Ovarien,die Nieren,die Samenstränge und die Haut.

Zahlreiche intrathorakale Strukturen sowie die Lungen, die Pleura, die Thymusdrüse und die Bronchial-, Hilus- und Mediastinallymphknoten enthalten ebenso lymphatisches Gewebe.

Bis jetzt sind im Weltschrifttum nur 18 Plasmozytome des Intrathorakalraumes beschrieben worden. KILBURN und SCHMIDT referierten 1961 all diese Fälle und kamen zu der Feststellung, daß 3 von diesen Plasmozytomen von den Rippen ausgingen. Einer rührte von einem Magenplasmozytom her und die anderen 14 begannen fraglos intrathorakal, sehr wahrscheinlich in den Lymphknoten. Bei den letzten 6 publizierten Fällen zeigte der Lokaltumor ein invasives und in die Lunge penetrierendes Wachstum. Streuung von intrathorakal gelegenen Plasmozytomen nach entfernten Orten ist bis jetzt nicht beschrieben worden, und kein einziger Fall von den beschriebenen multiplen Plasmozytomen scheint einen intrathorakalen Ursprung zu haben. Trotzdem wird die Möglichkeit einer Generalisation sehr ernst genommen.

SNAPPER, TURNER und MOSCOVITZ (1953) warnen vor der Diagnose eines Magenplasmozytoms und sind mit SAPHIR (1962) der Meinung, daß erst nach der Durchführung aller diagnostischen Untersuchungen das primäre Vorliegen und Vorkommen von Magenplasmozytomen bejaht werden soll. Es muß nach den genannten Autoren das latente Vorliegen eines multiplen Plasmozytoms, das in den Magen metastasierte, ausgeschlossen werden.
Der überzeugendste Beweis für das wirkliche Vorliegen von solitären Magenplasmozytomen wird selbst von dem sorfältigen Studium der Literatur erbracht. Kein Fall ist bis jetzt beschrieben worden, bei dem ein multiples Plasmozytom, das extramedullär metastasiert, nur den Magen als alleinigen Sitz seiner Tochtergeschwülste genommen hätte. Auch kein einziger Fall von den 6 gesicherten Magenplasmozytomen des Weltschrifttums erwies sich als mit einem multiplen Plasmozytom vergesellschaftet.
Die Entwicklung von Metastasen eines multiplen Plasmozytoms in dem Gastro-Intestinal-Trakt ist sehr selten. Solche Fälle, wie aus unserer Tabelle hervorgeht, sind beschrieben worden, jedoch hatten sie immer mehrere Metastasen im Dünn- und Dickdarm. Der Magen war selten mitbefallen und die Speiseröhre nie.

SOLITÄRE PLASMOZYTOME DES MAGENS

Autoren	G.	A.	Rasse	Verlauf seit	Röntgenologische Diagnose	Lymph-knoten	Behandlung	Prognose
Pelagatti (1941)	?	?	weiss	?	Magencarcinom	+	Magenresektio	?
Schwander et al. (1947)	♂	42	schwarz	7 Jahre	Pylorusstenose u.Ulcus duodeni	+	Magenresekt.	15.Tag post operationem verstorben
Couret (1947)	♀	48	weiss	8 Jahre	Pylorus-Carcinom	+	Magenresektio	An Neubildg. nach 1 Jahr gestorben
Ende,Daron, Richardson,Raider u.Ziskind (1950)	♂	63	schwarz	3 Jahre	Magencarcinom	+	Magenresektio	Wohlbefinden noch nach 7 Monaten
Schumann (1953)	♂	53	weiss	3 Monate	Magencarcinom	-	Magenresektio	An Neubildg. nach 5 Monat. gestorben.
Ruland (1954)	♀	47	weiss	?	Magencarcinom	+	Vorbestrahlung Magenresektion Nachbestrahlung	An Metastasen nach 2 Jahr. gestorben
Merrit (1955)	♂	53	weiss	mehrere Jahre	Magencarcinom	+	Magenresektion	An Neubildung nach 1 Jahr gestorben
Annamunthodo und Robertson (1959)	♂	50	schwarz	mehrere Jahre	Pylorusstenose mit Ulcus duodeni	+	Magenresektion	6.Tag post operationem gestorben.

ANDERE PLASMOZYTOME DES GASTRO-INTESTINAL-TRAKTES

Autoren	G.	A.	Rasse	Verlauf seit	Primärer Sitz: Magen	Duodenum	Jejunum	Ileum	Caecum-Colon	Rectum	Lymphknoten	Behandlung	Prognose
North (1924)	♀	47	weiss	3 Monat.				+			-	Resektion	nach 36 Stunden verstorben
Moreau und von Bogaert (1925)	♀	39	weiss	?			+				+	Resektion	am 4.Tag nach d. Op.verstorben
Vasiliu u.Popa (1928)	♀	32	weiss	5 Jahre	+			+	+		+	Nihil	verstorben
Razzaboni (1930)	?	?	?	?				+	+		?	Resektion	?
Vallone (1930)	♂	24	weiss	4 Monate				+			-	Resektion	Wohlbefinden nach 3 Jahren!
Brown u.Liber (1939)	♂	57	schwarz	12 Jahr				+	+	+	+	Nihil	verstorben
Jaeger (1942)	♀	45	weiss	?					+		+	Resektion	Neubildung Bestrahlung
Esposito und Stout (1945)	♂	35	weiss	5 Jahre			+				+	Resektion	An Neubildung nach 2 Jahr.gest.
[illegible]el (1945)	?	?	?	?				+			?	?	?
(1946) 1)	♂	8	Türke	6 Monat.				+			-	Resektion	2.Tag n.Op.gest.
2)	♂	15	Türke	?					+		+	Resektion	An Neubildg. n.3.M.
Bastrup-Modsen (1947)	♂	49	weiss	?			+				+	Resektion	An Neubildung nach 1 Jahr gest.
Heffermann (1947)	♂	53	weiss	3 Monat.		+					?	Inoperabel Probe-Lap.	nach 24 Stunden gestorben
Sarasin (1950)	♀	45	weiss	?					+			Resektion u. Nachbestrahl	nach 12 Jahren verstorben
Moutte,Laffargue Eisenbeth (1951)	♂	33	weiss	Zufalls-diagnose				+			+	Resektion	nicht befolgt
Gupta (1953)	♂	35	Inder	6 Monat.					+		+	Resektion	Wohlbefinden nach 6 Monaten
Ingegno (1954)	♀	51	weiss	plötzl. Anfang			+				+	Resektion	Wohlbefinden nach 2 Jahren
Merrit (1955)	♀	34	schwarz	8 Jahre	+		+				+	Resektion	Wohlbefinden nach 8 Jahren!
Hampton und Gandy 1957)	♀	41	weiss	3 Mon.	+					+	+	Radium-Ther. Resektion	Wohlbefinden nach 8 Jahren

Das erste Plasmozytom des Gastro-Intestinal-Raumes wurde von NORTH im Jahre 1924 beschrieben.Bis 1959 waren im Schrifttum ganze 24 Fälle bekannt.Nur 9 Fälle davon sind als Magenplasmozytome aufgefasst worden und nur bei 6 von diesen konnte das solitäre Vorkommen gesichert werden.Die anderen 3 hatten Metastasen über das übrige Gastro-Intestinal-Gebiet gestreut und verrieten dadurch ihre multizentrische Ursprungsform.Der siebente und gesicherte Fall von Magenplasmozytom geht auf ANNAMUNTHODO und ROBERTSON (1960) zurück. SCHUMANN referierte neben einem eigenen Fall drei Magenplasmozytome operiert von PELAGATTI im Jahre 1941.
HEFFERMANN (1947) beobachtete den einzigen Fall von Plasmozytom mit Befall des Duodenums und des Pankreas,jedoch wurde bei der Sektion der Leiche eine Metastasierung in die Rippen gefunden.Ebenso war bei diesem Fall von Bedeutung,daß man vor dem Tode des Patienten,also intra vitam,BENCE-JONES-Protein hatte im Urin nachweisen können,was bei rein extramedullären Plasmozytomen so gut wie nie vorkommt (SNAPPER und andere 1953). Das einzige Gebiet,das wahrscheinlich gegen den Tumor eine Immunität aufweist ist die Speiseröhre.
So wie bei den multiplen Plasmozytomen,so befallen die extramedullären Plasmozytome die Menschen im späteren Lebensalter (40-70 Jahre).Zwei Fälle bei Kindern von 8 und 15 Jahren sind von AREL 1946 beschrieben worden.Interessanterweise waren beide Türken. Die Altershäufigkeit der Magenplasmozytome fällt zusammen mit der der Magencarcinome. Typischerweise haben die Magenplasmozytome entweder eine lange Anamnese "von chronisch peptischen Geschwüren,welche in eine Pylorusstenose enden" oder eine kurze Vorgeschichte von Gewichtsverlust,Anorexie und Erbrechen,was fast immer den Arzt zu der Diagnose eines Magencarcinoms verleitet.Bei Tumoren in anderen Bereichen des Gastro-Intestinal-Traktes dominiert das Bild des "akuten Bauches",was wohl auf eine Obstruktion des Darmes zurückgeht.Intestinale H ä m o r r h a g i e n sind sehr häufig bei all den beschriebenen Fällen.
R ö n t g e n o l o g i s c h werden die tumorösen Läsionen entweder als Strikturen oder als Fülldefekte angesehen,weil in den Fällen von Magenneoplasma die Diagnose auf der Basis eines Ulcus pepticum gemacht wird,je nach dem klinischen Eindruck.Es ist mehr als unwahrscheinlich, die Diagnose eines Magenplasmozytoms auf Grund der Klinik oder der Röntgenaufnahme zu stellen. Bei allen Fällen des Schrifttums wurde

während der Operation (radikale Magenresektion) die Diagnose eines Magencarcinoms gestellt.Erst die Histologie brachte absolute Klärung. Die Prognose ist immer schlecht gewesen.Zwei Patienten,auch der Patient von ANNAMUNTHODO und ROBERTSON,starben innerhalb drei Wochen post operationem.Innerhalb von 2 Jahren starben 4 an Metastasen.Ein Patient war nur 7 Monate beschwerdefrei.
Die Ergebnisse der Behandlung von Plasmozytomen anderer Bereiche des Gastro-Intestinal-Traktes sind besser ausgefallen.3 Patienten haben über 5 Jahre überlebt.Nach DOLIN und DEWAR (1956) ist die Prognose von extramedullären Plasmozytomen,die einen anderen Sitz als im Gastro-Intestinal-Trakt haben,bedeutend günstiger. Eine bedeutende Tatsache, für die es noch keine Erklärung gibt,ist die hohe postoperative Mortalität der gastrointestinalen Plasmozytome. Die Magen- und Darmplasmozytome sind strahlenempfindlich.Bei dem Fall von HAMPTOM und GANDY 1957 verschwand der Tumor nach Bestrahlung,kam aber nach zwei Jahren wieder.Die präoperative Bestrahlung bleibt jedoch ohne Einfluß auf die hohe postoperative Mortalität der Magenplasmozytome,wie der Fall von RULAND es gezeigt hat (1954).

Die extramedullären Plasmozytome zeigen,soweit sie isoliert sind, keinerlei Veränderungen im Blut- und Eiweißchemismus (DOLIN u.DEWAR). Bei einem Fall von MERRIT (1955) zeigte sich sogar eine Verminderung der Serum-Globulin/Albumin-Rate.Für diesen Autor ist eine Hyperglobulinämie kein Beweis für Knochenmetastasen. GUPTA (1953) und HEFFERMANN (1947) fanden bei ihren Fällen BENCE-JONES-Protein,jedoch ergab die postmortale Untersuchung derselben einen Knochenbefall.

Die Diagnose wird in der Regel b e i a l l e n extramedullären Plasmozytomen histologisch gestellt.Das typische und charakteristische Bild wird am besten durch die Worte von SNAPPER erläutert:"...die großen Plasmozytomzellen mit ihren rundlichen Radspeichenkernen sind von einer langweiligen und monotonen Uniformität".
Befall der Regionallymphknoten ist die Regel bei den Plasmozytomen des Gastro-Intestinal-Traktes,was unmissverständlich den malignen Charakter dieser Tumoren bekräftigt.Dieses Befallensein hat nach DOLIN und DEWAR keinen Einfluß auf die schlechte Prognose.Wenn mehrere und disseminierte Metastasen vorliegen,besonders bei K n o c h e n m e t a s t a s e n und bei multizentrischen Herden,muß auf jeden Fall das latente Bestehen eines multiplen Plasmozytoms in Betracht gezogen werden. INGEGNO konnte

im Jahre 1954 keine Beschreibung von multiplen Plasmozytomen mit Metastasen in den Gastro-Intestinal-Trakt finden.HAMPTOM und GANDY dagegen haben in einer neueren Arbeit (1957) zwei solche Fälle von Plasmozytomen des Gastro-Intestinal-Traktes beschrieben,bei denen gleichzeitig ein multiples Plasmozytom vorlag.SNAPPER und andere (1953) berichten,daß nicht selten ein extramedullärer Tumor auf das Vorliegen eines multiplen Plasmozytoms aufmerksam macht,jedoch spezifizierten sie nicht,ob diese Tumoren im Gastro-Intestinal-Trakt liegen können.Es ist nötig zu bemerken,daß HAYES,BENNET und HECK (1952) nur einen Fall von extramedullärem Plasmozytom des Gastro-Intestinal-Traktes bei 38 multiplen Plasmozytomen m i t extramedullärer Metastasierung finden konnten. 37 dieser Fälle hatten ihre Metastasen woanders,insbesondere in der Milz,den Lymphknoten und der Leber. Weiter noch,in all den Fällen von Plasmozytomen des Gastro-Intestinal-Raumes,bei denen der Versuch unternommen wurde ein multiples Plasmozytom auszuschliessen,konnte dies in der Tat gelingen.

ANNAMUNTHODO und ROBERTSON sowie auch andere Autoren,sind der Meinung, daß die Plasmozytome des Gastro-Intestinal-Traktes von den multiplen Tumoren klinisch und pathologisch begrenzt werden sollten.Die Klinik, die operativen Befunde und das histologische Bild zeigen eindeutig,daß die Patienten mehrere Jahre ein chronisches Ulcusleiden hinter sich hatten (Ulcus pepticum),und daß erst zum Schluß zu einem Wechsel in das maligne klinische Bild kam,mit allen Anzeichen eines Magenulcus.Die Magenschleimhaut enthält normalerweise Plasmazellen,welche bei jeder Entzündung vermehrt sind.Das ist ein Grund,so diese Autoren,um anzunehmen, daß in einigen seltenen Fällen gerade diese Plasmazellen bösartig entarten können.Es kann selbstverständlich dagegen argumentiert werden, daß ein Ulcus pepticum eine relativ häufige Erscheinung ist,und daß die zwei Krankheiten einfach koexistieren können,jedoch ist die Assoziation beider Erkrankungen so häufig beobachtet worden,daß man nicht ohne weiteres eine Korrelation ablehnen kann. Das hiesse "ätiologisch gesprochen", daß ein Magenplasmozytom sich auf dem Boden eines Ulcus bildet. Tatsächlich zeigen die Fälle von SCHWANDER,ESTES und COOPER (1947) und MERRITZ (1955) eine lange Dyspepsieanamnese und bei der Magenresektion wurden bei allen neben dem Magenplasmozytom peptische Ulcera gefunden.Bei den anderen Fällen des Schrifttums ist zwar eine lange Anamnese die Regel,jedoch wird dort nicht erläutert ob Ulcera

gefunden wurden.

Fälle von Knochenmarksausbreitung und darüber hinaus mit Geschwulstbildung an den Hals- und an den Mediastinallymphknoten sind von KLINGEMANN und auch von TISCHENDORFF beobachtet worden.
KREIBICH stellte Plasmozytome an Nase,Lippe,harten und weichen Gaumen und später an Armen und Beinen fest.ZIMMERMANN beschrieb ein Plasmozytom von Kindskopfgröße an der Schenkelbeuge.
Zuletzt sei hier noch an den Fall von JACKSON erinnert,der ein Plasmozytom der Lymphknoten fand,bei dem es 8 Jahre später zu Geschwulstbildungen in den Knochen kam.
Beim solitären extramedullären Plasmozytom ist die BENCE-JONES-Proteinurie -wenn überhaupt- eine der seltensten Entdeckungen (WEISZER;APITZ; HECKNER;SCHWANDER). Erst nach seiner Generalisation und der Entwicklung von Knochenläsionen könnte das pathologische Protein im Urin auftreten (SAPHIR).
Im allgemeinen lässt sich sagen,daß die Armut an s u b j e k t i v e n und an o b j e k t i v e n Hinweisen die so wichtige Frühdiagnose erschwert, wichtig natürlich für alle extramedullären Plasmozytome des oberen Respirationstraktes und des intrathorakalen Raumes,für die es operativ doch eine günstigere Prognose zu geben scheint.Meist fehlen Veränderungen des Blutchemismus,der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des Elektrophoresediagramms.

Wie oben erwähnt,werden die bioptische und die histologische Untersuchung absolut in den Vordergrund gestellt.

... ...

III. SYMPTOMATOLOGIE UND LABORATORIUMSBEFUNDE

1. Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung:

Noch vor wenigen Jahren wurde das Plasmozytom für eine seltene Erkrankung genalten.Durch die raschen Fortschritte seiner Kenntnis war es möglich,festzustellen,daß die Plasmazelltumoren doch eine r e l a t i v h ä u f i g e E r s c h e i n u n g s b r e i t e aufweisen.

Nach den grossen Statistiken von DAHLIN (von 2.276 primäre Knochentumoren: 34% Plasmozytome), von GESCHICKTER und COPELAND (425 gesicherte Plasmozytome),von BAYRD und HECK (63 Fälle),von RIVA (125 Fälle) u.v.a.,herrscht weitgehende Übereinstimmung darüber, daß das Plasmozytom etwa 30-40% aller Knochentumoren ausmacht. Es ist die häufigste neoplastische Knochenmarkserkrankung des mittleren und höheren Alters. 80% aller Fälle liegen zwischen 40 und 70 Jahren,jedoch erscheinen die Tumoren auch bei jüngeren Individuen.LICHTENSTEIN und JAFFÉ beschrieben einen Fall bei einem 17jährigen Jungen.LAURENTIUS referierte aus der Literatur 4 Beobachtungen im Kindesalter.

D a s m ä n n l i c h e Geschlecht wird bevorzugt,nach WALLGREN mit 66%,nach GESCHICKTER sogar mit 70%.Rassische Unterschiede sind nicht bekannt.MAGNUS-LEVY und in neurer Zeit viele anderen mehr fanden Befundberichte über Erkrankungen bei Negern,Chinesen und Indern und POLAZZO sah ein Plasmozytom bei einem Eingeborenen der Cyrenaika (HEILMEYER).

2. Allgemeine klinische Erscheinungen:

Die allgemeinen klinischen Erscheinungen haben beim Plasmozytom,mit Ausnahme der doch sehr häufigen Knochenschmerzen,eine geringe diagnostische Aussagekraft.Seit den Darlegungen von MAGNUS-LEVY (1931) herrscht bei allen anderen Autoren weitgehende Übereinstimmung über den u n c h a r a k t e r i s t i s c h e n B e g i n n der Erkrankung.

Allgemeine Müdigkeit, Blässe, Atemnot, Schwächegefühl, Unruhe, Nachtschweiße, Gewichtsverlust, Magen-Darmstörungen,Neigung zur Zahn-

cariesbildung und zur Zahnlosigkeit,häufige Infekte mit undulierendem Fieber,Blutungen und bräunliche Pigmentierungen der Haut sind Symptome von einer so starken Inkonstanz und Verschiedenartigkeit,daß der Kliniker sehr wenig damit anfangen kann.

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung können sich z w e i s u b j e k t i v e Hinweise doch so klar herauskristallisieren, daß der Arzt zu einer Erforschung der Diagnose angeregt wird.Es sind: die S c h m e r z e n und die immer stärkerwerdende B l ä s s e, die wohl als Ausdruck der Anämie zu werten ist.

3. Der Plasmozytomschmerz und sein Röntgenbild:

" Der Knochenschmerz führt den Plasmozytompatienten zum Arzt "(MAGNUS-LEVY;MANDEMA;APITZ;GESCHICKTER und COPELAND;HEILMEYER;SANDKUHLER, u.v.a.m.).

Es sind Schmerzen,die am häufigsten im Rücken und in der Kreuzbeingegend,aber auch in der Brust,in den Beinen,in der Schulter und in den Armen lokalisiert sind und zunächst meist als rheumatische angesehen werden.Die Therapieresistenz bzw.die Hartnäckigkeit der unbarmherziger werdenden Schmerzen macht bald auf ihre besondere Natur aufmerksam.Dazu kommt eine ausgesprochene Druck- und Klopfempfindlichkeit der befallenen Knochen.Durch Bewegung verschlimmert sich der Zustand,und wenn die Rippen und das Sternum befallen sind, treten Hustenschmerzen auf.Nervenschmerzen durch Kompression der Nervenwurzeln sowie Zeichen und Symptome einer vollen Querschnittsmyelitis können dadurch auftreten,daß der in der Wirbelsäule befindliche Tumor auf das Rückenmark übergreift.Pathologische Frakturen sind nicht selten.

Das k l a s s i s c h e röntgenologische Erscheinungsbild ist das von multiplen "ausgestanzten" Schädigungen (L ö c h e r),mit vergesellschaftung von Osteoporose,was aber nicht obligat ist. In seltenen Fällen gleichen die isolierten Veränderungen Knochencysten oder Knochenauftreibungen im Sinne von multilokulären Entartungen,wie sie bei den Riesenzelltumoren beobachtet werden (HELLNER u.POPPE),.
Die vom Plasmozytom am meisten befallenen Knochen können sowohl eine diffuse,als auch eine isolierte und sehr oft konfluirende Tumorinfiltration zeigen.Die Tumormassen variieren von wenigen Millimetern bis zu

großen Tumoren,welche nicht nur die Knochenspongiosa verdrängen, sondern auch das periostale Gewebe angreifen.
Unter diesen drei Aspekten also können wir das Plasmozytom röntgenologisch vorfinden:
a) die diffuse Osteoporose, b) die cystisch-trabekuläre Form (Seifenblasenaspekt) und c) die rein osteolytische Form mit scharf begrenzten Zonen (Schrotschußschädel). Zwar sind die genannten Aspekte sehr plasmozytomverdächtig,sind aber nicht pathognomonisch für die Krankheit. Es sind mehrfach fortgeschrittene Fälle von Plasmozytomen beobachtet worden ohne Skelettschmerzen und ohne pathologischen Röntgenbefund (SANDKUHLER;BAYRD und HECK;ADAMS und ALLING,u.a.).
ROHR hat Fälle gesehen,bei welchen schwere Osteoporosen und osteolytische Herde sich in ein bis anderthalb Jahren aus einem röntgenologisch normalen Skelett entwickelten.Doch gehen die röntgenologischen Befunde mit den morphologischen Veränderungen keineswegs parallel (STARCICH). Bei stark osteolytischen Prozessen mit akutem Verlauf sind die Herde oft nicht leicht von metastasierenden Carcinomen abgrenzbar.Man hat bis vor kurzem ferner geglaubt,daß die diffuse oder herdförmige Osteolyse ein besonders wichtiges Merkmal der Plasmozytomerkrankung sei und das Vorkommen osteoplastischer Knochenveränderungen abgelehnt. Früher kannte man Knochenneubildungen nur als seltene Ausnahmen,nach Heilung von Spontanfrakturen oder nach therapeutisch bedingter erfolgreicher Rückbildung myelomatöser Herde (LIMARZI;ROHR). In letzter Zeit ist aber beim Plasmozytom echte Osteoplasie mit röntgenologischer Sklerose beobachtet worden.HODLER teilte 1950 zwei solche Fälle mit und referierte die bisher bekannten Mitteilungen.
Die Häufigkeit der Lokalisation von Knochenveränderungen beim Plasmozytom geht aus der Abb.3 hervor.

Zum Schluß soll hier noch betont werden,daß jede nicht völlig geklärte Skeletterkrankung (auch lokaler Art),besonders die allgemeine Osteoporose,als Anlaß für eine gerichtete Suche nach Plasmozytom genommen werden müsste (SANDKUHLER). In der Fachliteratur ist die prozentuale Höhe der röntgenologisch faßbaren Veränderungen beim Plasmozytom so beträchtlich (zum Teil bis 85%),daß man ein plasmozytomverdächtiges Röntgenbild trotz eventuellen Fehlens von einer hohen Blutsenkungsgeschwindigkeit,von pathologischen Eiweißveränderungen oder von BENCE-JONES-Protein im Urin als Grund für eine Knochenmarksuntersuchung nehmen sollte.

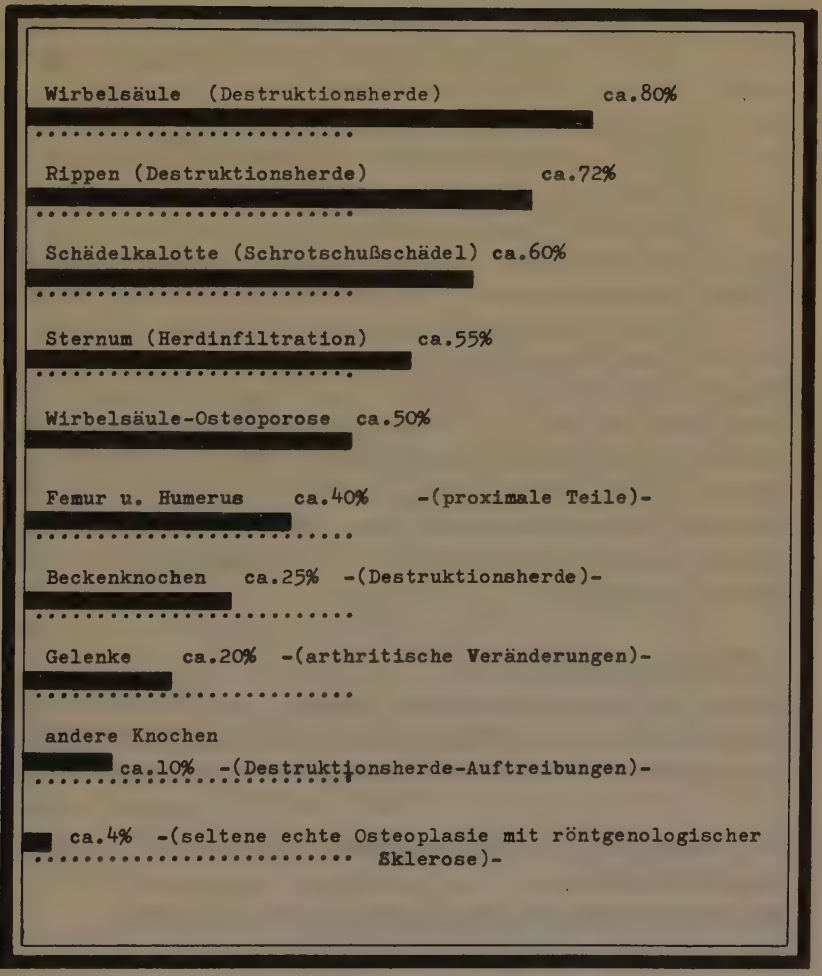


Abb.3 - Häufigkeit, Art und Lokalisation von Knochenveränderungen beim Plasmozytom.
Nicht obligate Begleitosteoporose:.....

(Prozentuale Angaben stützen sich auf eine grobe Schätzung der Literatur).

4. Die normochrome Anämie beim Plasmozytom: (Celluläres Blutbild)

Je mehr der Tumor das Knochenmark also die Blutbildungsstätte verdrängt,um so deutlicher kommt die Anämie zum Vorschein.Sie gibt eine ausreichende Erklärung für die ausgesprochene Blässe der meisten Plasmozytomkranken.Die anderen und bereits erwähnten allgemeinen klinischen Erscheinungen dürften wohl zum Teil mit ihr im Zusammenhang stehen. Wenn der Patient am Anfang seiner Erkrankung vom Arzt untersucht wird,so wird die normo- bis hyperchrome Anämie (Färbeindex um 1,0) zu einer der ersten Erscheinungen des Plasmozytoms, wenn nicht dann, so auf jeden Fall später.In einem von LICHTENSTEIN beschriebenen Fall fiel das Hämoglobin niedriger als 2,6 Gm.
Die durchschnittlichen Erythrozytenwerte liegen um 3,5 Millionen.
Beim Fehlen von entzündlichen Komplikationen fanden WUHRMANN und WUNDERLY Leukopenien mit Werten zwischen vier- und fünftausend Leukozyten mit relativer Lymphozytose bis zu 56%.Nach WALLGREN und anderen lassen sich in vielen Fällen,oft erst nach langem Suchen, Plasmazellen oder Plasmozytomzellen im peripheren Blut nachweisen. Nach MARKOFF besonders in agonalen Stadien.Bei den leukämischen Formen können die Plasmazellen im peripheren Blut bis zu 80% ausmachen (WUHRMANN;APITZ). Hierbei muß nach ROHR das Befallensein der extramedullären Organe,vor allem der Leber und der Milz als Voraussetzung gefordert werden.Die Thrombozyten neigen zu ausgesprochen tiefen Werten (Blutungen!).

5. Plasmozytom und Knochenmark:

Da das Plasmozytom eine maligne Neubildung der Plasmazellen im Knochenmark darstellt,ist der Nachweis von Plasmozytomzellen durch die Knochenmarksaspiration diagnostisch von ausschlaggebender Bedeutung und als o b l i g a t e F o r d e r u n g aufzustellen.

Zwei Befunde sind für die Diagnose des Plasmozytoms im Knochenmark wegweisend. Erstens:
Der prozentuale Anteil von Plasmazellen und zweitens:
Die Atypien dieser Zellgruppe.

Die Zahl der Plasmazellen schwankt bei den verschiedenen klinischen Verlaufsformen des Plasmozytoms -auch nach unseren Erfahrungen- sehr

beträchtlich. BAYRD und HECK finden den Gehalt an Plasmozytomzellen im Knochenmark zwischen 2,5% und 96% schwankend,bezogen auf die weissen Blutzellen.Es gibt sichere Fälle von Plasmozytomen,bei denen vor allem die "einmalige" Punktion des Sternums und anderer Knochen längere Zeit negativ bleiben kann.In Verdachtsfällen ist deswegen die w i e d e r h o l t e P u n k t i o n an verschiedenen Stellen (Sternum,Dornfortsätze,spina iliica ventralis) u n b e d i n g t anzustreben.

Eine Vermehrung mehr oder minder r e i f e r Plasmazellen ist für die Diagnose eines Plasmozytoms für sich allein nicht beweisend.Erst in Verbindung mit dem sicheren Nachweis eines typischen M-Gradienten in der Elektrophorese,eines BENCE-JONES-Paraproteins im Urin, schließlich in Verbindung mit den weniger beweiskräftigen Herden im Röntgenbild (Wirbelsäule,Schädel,etc.) kann aus der Symptomengruppierung die Diagnose des Plasmozytoms erhärtert werden.

Auf die Schwierigkeiten der Differentialdiagnose beim vorliegen einer Lebercirrhose möchten wir hier schon kurz hinweisen.Das beweisende ist beim Plasmozytom immer der M-Gradient in der Elektrophorese,da dieser auch durch eine schwere Lebercirrhose nicht ausgelöscht wird.

Ebenfalls sollte hier an die Vermehrung von Plasmazellen und von Retikulumelementen bei der Lebercirrhose (übrigens auch bei Röteln) gedacht werden.Wir haben schon Werte von 30% bis 40% der Gesamtweißen an Plasmazellen bei der Lebercirrhose gesehen.Diese Plasmazellen sind aber reif und zeigen keine Merkmale der Atypie.

Die Morphologie der Plasmazellen bzw.der Plasmozytomzellen ist für die Diagnose von entscheidender Beweiskraft.Besonders bei den malignen Verlaufsformen des Plasmozytoms wird die Polymorphie der Plasmazellen augenfällig.Ein besonders typisches Beispiel für diese Polymorphie liefert uns das

Photo 1 : neben einer typischen Plasmazelle in der Mitte des Bildes mit randständigem pyknotischem Kern und tintenblauem Plasma liegt darüber eine größere Plasmazelle,die andeutungsweise einen Nukleolus im oberen Anteil des Kernes vermuten lässt.Viel atypischer ist die dritte Plasmozytomzelle auf der gleichen Aufnahme.Sie ist die größte dieser drei Zellen,so daß die Größenpolymorphie und die Polymorphie der Form dieser Zellen sehr eindrucksvoll dargestellt ist.Von besonderer Bedeutung

scheint uns die große hellblaue Nukleole im Zellkern dieser letztgenannten Zelle zu sein.Auch die starke Auflockerung des Kernchromatins sei in Gegensatz zu den beiden anderen Kernen gestellt.Nukleoli von einer derartigen Größe und Farbe werden nicht selten als Tumornukleoli bezeichnet.

Photo 2 : zeigt eine gleichartige Zelle,die wieder den großen Nukleolus und den randständigen Kern erkennen lässt.Diese beiden Mikrophotogramme entstammen einem beta-Plasmozytom mit recht akutem Verlauf.

Photo 3 : zeigt das einzige alpha-Plasmozytom unserer Sammlung.Auch hier sind die großen Nukleoli in den insgesamt weniger polymorphen Zellen sehr deutlich zu erkennen.Der Verlauf des Plasmozytoms nahm bei diesem Kranken einen sehr schnell fortschreitenden schlechten Verlauf.

Photo 4 : entstammt dem gleichen Knochenmark und zeigt in diesem Abschnitt wieder eine starke Zellenpolymorphie.Darüber hinaus kommt eine zweikernige Plasmazelle zur Darstellung.In dieser Zelle können wir nicht mit Sicherheit Nukleoli in den beiden Kernen nachweisen.Dagegen liegt aber nach rechts eine größere Plasmozytomzelle mit drei voneinander unterschiedlich großen Nukleoli.

Die anderen Photos 5,6,7 und 8 sind Beispiele von Plasmozytomzellen bei gamma-Plasmozytomen. Das

Photo 5 : gibt relativ reife Plasmazellen zur Darstellung.Es werden vereinzelt mehrkernige,hier dreikernige Plasmazellen,gesehen. Wesentliche Zeichen der Unreife haben diese Zellen nicht aufgewiesen.Der Patient hatte ein relativ langverlaufendes Plasmozytom,ist aber inzwischen ebenfalls verstorben.

Photos 6 u.8 : zeigen verschiedene Stellen eines gleichen Knochenmarkspräparates bei einem gamma-Plasmozytom,welches mit einem sehr schnellen Fortschreiten,mit hochgradiger Anämie und Zahnfleischblutungen einherging.Hier ist wieder eine starke Polymorphie des kleinzelligen Plasmozytomtyps nachzuweisen.Praktisch sieht man in a l l e n Zellen mehr oder minder große Kernkörperchen von hellblauer Farbe.

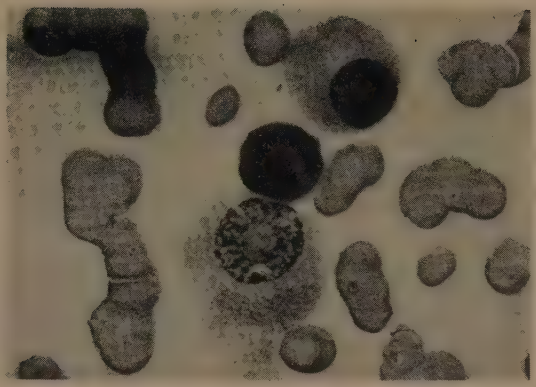


Photo 1

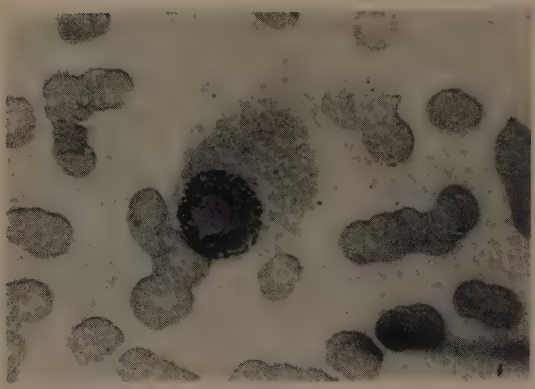


Photo 2

P L A S M O Z Y T O M Z E L L E N

Die photographischen Abbildungen 1 bis 8 sind mit freundlicher Genehmigung und Unterstützung von Herrn Prof.Thedering aus seinen Sammlungspräparaten angefertigt.

Photo 3

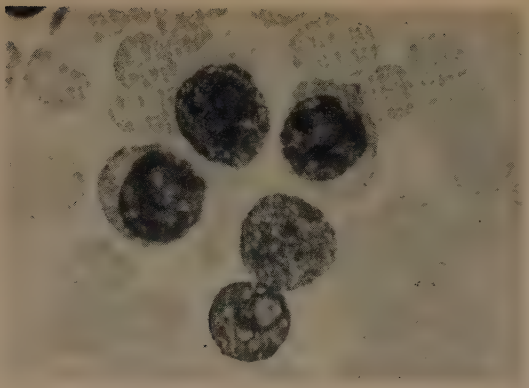


Photo 4

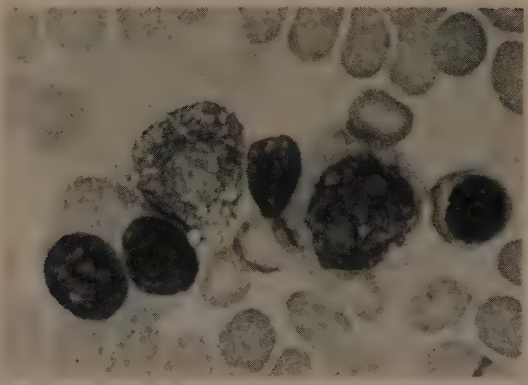


Photo 5

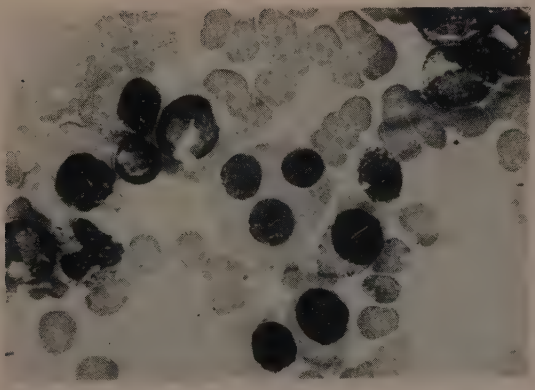


Photo 6

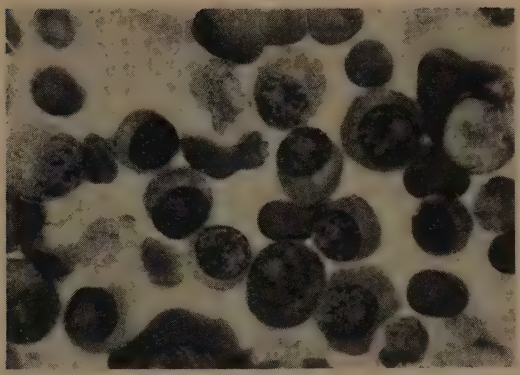


Photo 7

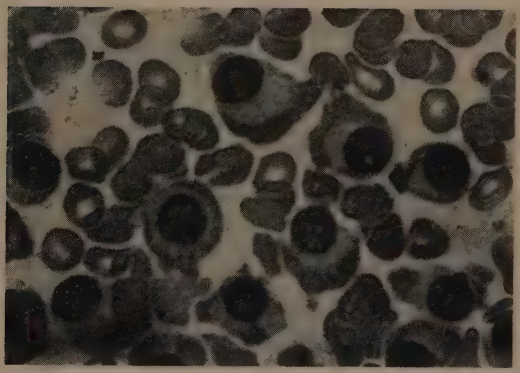
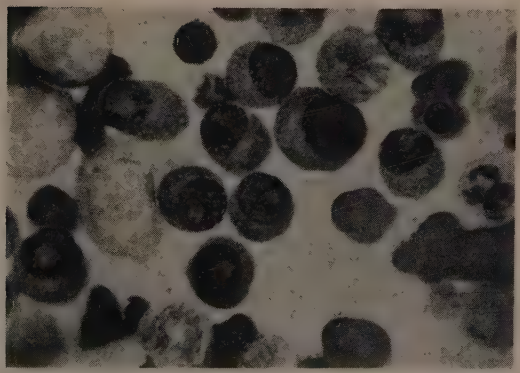


Photo 8



Beim

Photo 7 : handelt es sich auch um ein gamma-Plasmozytom. Die Polymorphie der Zellen ist ausgesprochen, der Zelltypus selbst ist aber nicht so unreif wie bei den zuletzt genannten Fällen. Sichere Nukleoli sind in den Kernen nirgends nachzuweisen. Die sehr interessante Besonderheit dieser Aufnahme besteht darin, daß hier eine starke Metachromasie um die Kerne beobachtet werden kann. Diese perinukleäre Metachromasie wird allgemein als Ausdruck einer beträchtlichen Paraproteinproduktion durch die Plasmazellen angesehen. Nicht sehr deutlich kommen in zwei dieser Plasmazellen (Mitte des Photos) bläschenförmige Kernvakuolisierungen zur Darstellung, welche wir nicht als Nukleoli aufgefasst haben (im Original eindeutig zu sehen).

Nach unseren Erfahrungen wird die Diagnostik des Plasmozytoms durch das Sternalpunktat um so beweisender, wenn h o h e G r a d e der A t y p i e der Plasmazellen gefunden werden.
In erster Linie ist die H ä u f i g k e i t der großen N u k l e o l i in den Zellen zu nennen. Darüber hinaus hat die Polymorphie der Zellen d i a g n o s t i s c h und p r o g n o s t i s c h eine wesentliche Bedeutung. Selbstverständlich ist der Nachweis hoher prozentualer Anteile derartiger pathologischer Plasmozytomzellen genau so wichtig für die Diagnose in bezug auf die Prognose. Auch das Auftreten zahlreicherer P l a s m a z e l l m i t o s e n ist für den Grad der Bösartigkeit des Plasmozytoms von einem markanten Aussagewert. Demgegenüber scheinen uns die reifen Plasmazellen, die derartige Atypiezeichen nicht erkennen lassen, mit einer günstigeren Streckenprognose oft verknüpft. Auch die mehrkernigen Plasmazellen, soweit die Einzelkerne keine stärkeren morphologischen und Größenunterschiede aufweisen, scheinen uns die gute Streckenprognose nicht erkennbar zu trüben. Mit dieser Deutung und Auffassung steht auch unser später in extenso zu besprechender Fall in guter Übereinstimmung.

Die Zusammenhänge zwischen dem Grad der Atypie der Plasmozytomzellen und dem Elektrophoresetyp (alpha-, beta-, gamma) scheinen uns nicht in der gesetzmäßigen Weise vorzuliegen, wie es WUHRMANN, WUNDERLY und WALDENSTRÖM angenommen haben. Der G r a d der A t y p i e und die A u s d e h n u n g des krankhaften Markbefundes bestimmen den kli-

nischen Verlauf des Plasmozytoms.

6. Plasmozytomeinteilung nach dem Elektrophoresediagramm:

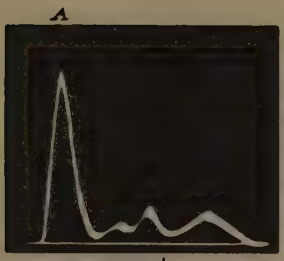
Vor 20 Jahren,d.h.bei der Einführung der Elektrophorese ins klinische Laboratorium konnte der Beweis erbracht werden,daß nicht nur im Urin,sondern auch im Serum der Plasmozytompatienten abnorme Eiweiße vorhanden sind.Sie lassen sich als schmalbasige,spitze und hohe Gradienten auf dem Elektrophoresediagramm erkennen.Diese Gradienten im Bereich der Globuline kommen fast ausschließlich beim Myelom oder bei der Makroglobulinämie WALDENSTROM vor,daher hat RIVA vorgeschlagen,sie als " M-Gradienten " zu bezeichnen.Nach seinen Statistiken,welche mitdenjenigen anderer Autoren "großo modo" übereinstimmen,findet sich in etwa 85% der Fälle von Plasmozytom bei der Serumuntersuchung ein typischer M-Gradient.In den übrigen 15% ist das Serumdiagramm nicht beweisend; entweder ist es,was allerdings selten ist, ganz normal,oder das Serumdiagramm entspricht demjenigen einer banalen Dysproteinämie,wobei ein M-Gradient vermißt wird. Derartige Fälle -ohne M-Gradient- wurden nach RIVA zu Unrecht als alpha-Typ des Plasmozytoms bezeichnet (Spektrenübersicht siehe nächste Seite).

Der elektrophoretische Typ des Plasmozytoms wird durch die Lage des M-Gradienten auf dem Elektrophoresediagramm definiert.Wo ein derartiger M-Gradient fehlt,kann nicht von einem elektrophoretischen Plasmozytomtyp gesprochen werden;es sei denn,daß man sagt,es handle sich um Plasmozytome ohne charakteristisches Serumdiagramm (RIVA).

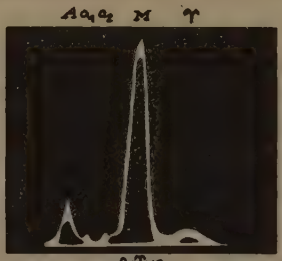
M-Gradienten in alpha-Stellung,also
a l p h a- G l o b u l i n- P l a s m o z y t o m e sind eine ausgesprochene Seltenheit (LEVY:nur 1 von 60). - Der Plasmozytomtyp,bei dem der M-Gradient eine Zwischenstellung zwischen beta- und gamma-Globulin einnimmt, ist das
b e t a- G l o b u l i n- P l a s m o z y t o m,welches in seiner Häufigkeit an zweiter Stelle rangiert.Am häufigsten findet sich der Typ des g a m m a- G l o b u l i n- P l a s m o z y t o m s (um 50%).

Es ist sehr interessant festzustellen,daß es RIVA bei seiner großen Kasuistik von 125 Fällen nicht gelungen ist,irgendwelche Verschieden-

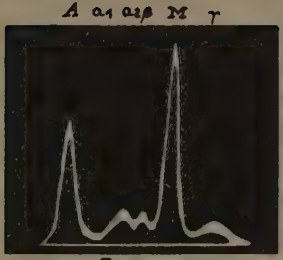
Elektrophoresediagramme des Serums beim Plasmozytom
(mit typischen M-Gradienten)



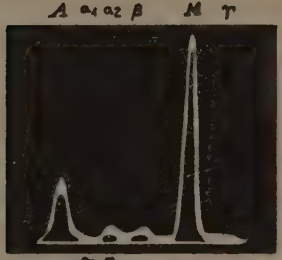
normal



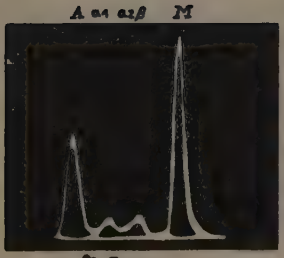
β-Typ



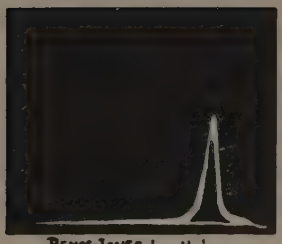
φ-Typ



γ1-Typ



γ2-Typ


BENCE-JONES im Urin

Spektrenübersicht

heiten der Cytologie,des Verlaufes und des Malignitätsgrades im Zusammenhang mit dem elektrophoretischen Typ nachzuweisen.Nach seiner Meinung kommt dem elektrophoretischen Typ des Plasmozytoms keine besondere klinische Bedeutung zu.WUHRMANN und WUNDERLY hingegen erkennen in ihrer ausführlichen Veröffentlichung ziemliche Zusammenhänge zwischen den elektrophoretischen Plasmozytomtypen und dem klinischen Bild der Erkrankung.Diese Relationskonstellationen zwischen elektrophoretischem Typ und klinischem Erkrankungsgrad konnten in der letzten Zeit von sehr vielen Autoren nicht bestätigt werden:HAMSEN 50 Fälle; BAYRD;MANDEMA anhand von 36 Fällen.Immerhin ergeben sich gewisse cytologische Beziehungen positiver Art.So erwähnte WALDENSTRÖM Beziehungen zwischen beta-Globulin-Fraktion und der kleinen Plasmozytomzelle sowie gamma-Globulin und der großen Zellform,während KUBOTA, SCHWARTZ und PUTNAM in 78 Fällen zeigen konnten,daß der reifere Zelltypus eine längere Lebensdauer aufweist.Sicherlich wird das eingehende Studium weiterer Fälle eine größere Klarheit hierüber bringen. Unumstritten bleibt allerdings die außerordentlich große diagnostische Bedeutung der elektrophoretischen Untersuchung in bezug auf Plasmozytom. Diese eiweißchemische Diagnose umfaßt einerseits die Elektrophorese des Serums,andererseits -in allen Fällen,bei denen Eiweiß im Urin nachgewiesen wird- diejenige des BENCE-JONES-Proteins.Die Kombination beider Untersuchungen hilft,in fast 100% der Fälle von Plasmozytom ein abnormes Eiweiß -sei es im Blut alleine,sei es im Serum und im Urin,sei es im Urin alleine- nachzuweisen (RIVA).MOELLER unterstreicht die Bedeutung der elektrophoretischen Urinuntersuchung und berichtet über einen Fall bei dem es zuerst zu dem Nachweis des Uroproteins kam.
Es darf in der Tat angenommen werden,daß beim Plasmozytom das Auftreten abnormer,als solche erkennbare Eiweiße in den Humoren ein so gut wie obligates Symptom darstellt.Das berechtigt dazu,eine Krankheit auf Grund eines chemischen Kriteriums zu charakterisieren und die Einführung des Begriffes der paraproteinämischen Krankheiten oder Paraproteinosen zu postulieren (APITZ;BENNHOLD;WUHRMANN;RIVA;HILLMANN,u.a.).

7. <u>Bedeutung der Ultracentrifugation und der Immunoelektrophorese</u>:

Die moderne Eiweißchemie mit der kombinierten Anwendung der Elektrophorese und der Ultrazentrifuge hat WALDENSTRÖM ermöglicht,eine Gruppe von Paraproteinen bzw.von Paraproteinämien abzugrenzen,bei denen nicht

nur elektrophoretische M-Gradienten nachweisbar sind,sondern auch eine eindeutige gleichzeitige Vermehrung der Makroglobuline im Serum feststellbar ist.Fallen die Makroglobuline in die 19-20 S_{20} Komponente, so kann und darf man das Plasmozytom ausschließen und eine Makroglobulinämie WALDENSTRÖM diagnostisieren.
Paraproteine sind in ihrer Baustruktur veränderte Serumproteine,die vor allem bei 2 Erkrankungen mit Hyperproteinämie auftreten,nämlich bei den verschiedenen Formen des Plasmozytoms und beim Morbus WALDENSTRÖM. Immunoelektrophoretisch lassen sich Paraproteinanteile des Serums heute sehr gut darstellen und selbst in Spuren nachweisen (MIESCHER und VORLAENDER). Das Serumeiweißbild der Makroglobulinämie von WALDENSTRÖM ist auf der Immunoelektrophorese durch Hyperproteinämie und isolierter Zunahme bestimmter Globuline gekennzeichnet.Doch ist für diese Erkrankung das Auftreten von im beta-2-M Bereich gelegenen Makroglobulinen charakteristisch,die beim Plasmozytom praktisch niemals vorkommen.
Die Bedeutung dieser zwei Untersuchungsmethoden,der Ultracentrifugation und der Immunoelektrophorese ist hier in erster Linie darin zu erblicken, daß man mit ihrer Hilfe mit größter Genauigkeit das Plasmozytom nicht nur rein eiweißchemisch klären und diagnostisieren kann,sondern auch, daß man es von den anderen Paraproteinämien abtrennen kann.
Selbstverständlich sind diese Untersuchungsmethoden darüber hinaus von einer wesentlichen Bedeutung für die Untermauerung des Paraproteinbegriffes,für seine weitere Erforschung und für die Klärung der Antikörpermangelsyndrome der Paraproteinämien.

8. <u>Eiweißchemische Veränderungen im Blutplasma und Serum</u>:

PERLZWEIG,DELRUE und GESCHICKTER beschrieben zum ersten Mal ausführlich die eiweißchemischen Veränderungen im Blutplasma und Serum beim Plasmozytom. WUHRMANN und WUNDERLY haben auch in letzter Zeit eine sehr abgerundete Darstellung derselben gegeben.Die Abbildungen 4 und 4a sind aus ihrer Arbeit entnommen worden.
Da die plasmacellulären Retikulumzellen Eiweißbildner sind,kommt es bei der plasmozytom-typischen starken Vermehrung dieser Zellen mit großer Regelmäßigkeit zu einer H y p e r p r o t e i n ä m i e. Gesamteiweißwerte von 8 bis 10g% -es sind aber bis zu 20g% beschrieben worden- sind die Regel. Die Hyperproteinämie kann zwar auch fehlen oder

wenig ausgeprägt sein,besonders wenn es sich nicht um eine diffuse Plasmozytomverlaufsform oder multiple Herde,sondern um isolierte Plasmozytome handelt.Diese Fälle sind aber doch selten,so daß für die Plasmozytomdiagnose neben dem Sternalpunktionsbefund die Hyperproteinämie ganz in den Vordergrund zu stellen ist (siehe Abb.4 und 4a sowie Seite 24 Abschnitt 6).

Die Eiweißveränderungen sind für die folgenden klinisch leicht nachweisbaren Symptome verantwortlich:

a) **Blutsenkungsbeschleunigung:** Besonders stark ausgeprägt.BENNHOLD spricht beim gamma-Plasmozytom von einer besonders hohen Senkungsreaktion (über 100mm in 20min), von einer "Schleiersenkung",vor allem,wenn Kälteagglutinine bzw.Agglutination vorliegt.Die Konstanz, mit der eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (uber 90% = 50 bis 60mm in der ersten Stunde; uber 60% : 100mm in der ersten Stunde nach BROWNELL) gefunden wird,ist nicht nur ein deutlicher Ausdruck der Eiweißverschiebungen des Plasmozytoms,sondern auch ein außerordentlich wichtiger,objektiver Hinweis für den praktischen Arzt. Die Trias: Anämie,starke Blutsenkungsbeschleunigung und Knochenschmerzen sollte in der Praxis ein "Myelomfingerzeig" sein (BENNHOLD).

b) **Starke Verschiebung des Weltmann-Bandes:** Nach rechts verbreiterung beim gamma-Globulin-Typ, nach links beim beta-Globulin-Typ (WUHRMANN).

c) **Besonderer Ausfall der Cadmiumreaktion:** Schon nach Zufließenlassen von nur 1 Tropfen beim gamma-Typus und von abnorm vielen Tropfen beim beta-Typus (KÜCHMEISTER).

d) **Positiver Ausfall der Takata-Ara-Reaktion** und ähnlicher $HgCl_2$-Trübungs- und Flockungsreaktionen,besonders beim gamma-Typus. (Thymolreaktion selten positiv).

e) **Starke Geldrollenbildung der Erythrozyten u.starke Serumviscosität** bei beiden Typen (WALDENSTRÖM;SANDKÜHLER;WUHRMANN).

f) **Andere Veränderungen,wie** Fällung des Serums beim Inaktivieren,Pseudoagglutination bei der Erythrozytenzählung und bei der Blutgruppenbestimmung,Eigenhemmung bei der Wassermann-Reaktion,Auftreten von Kryoglobulinen,Mißlingen einwandfreier Blutausstriche und Auftreten von Makroglobulinen (selten) sind a l l e s a m t auf die -

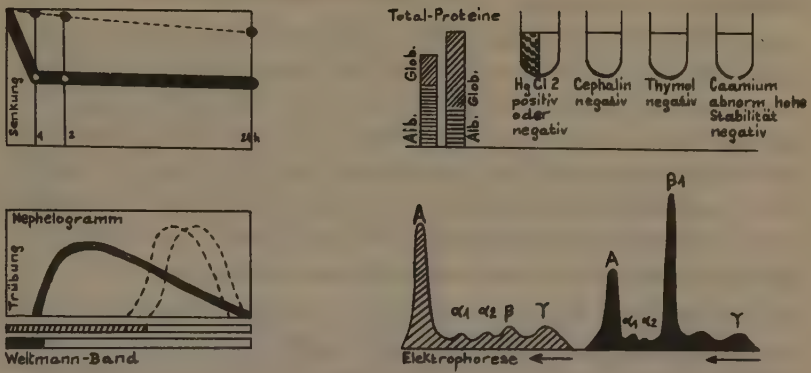


Abb.4 Typ des Beta-Globulin-Plasmozytoms - Blut- u.Eiweißchemismus

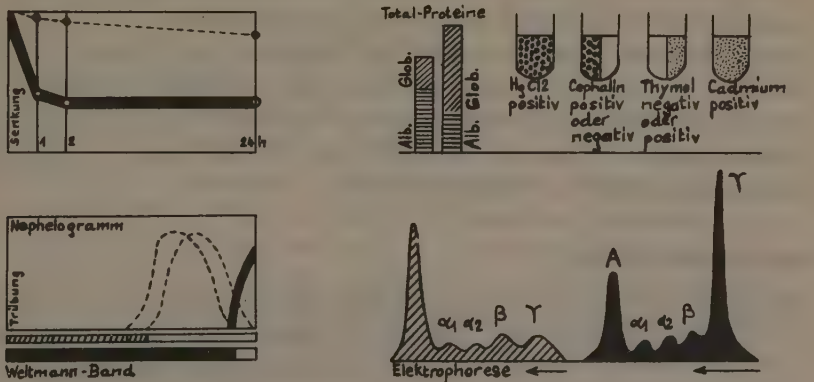


Abb.4a Typ des Gamma-Globulin-Plasmozytoms - Blut- u.Eiweißchemismus
(Beide Abbildungen nach WUHRMANN u.WUNDERLY)

- p a r a p r o t e i n ä m i s c h e n Serumeigenschaften des Plasmozytoms zurückzuführen und können bei beiden elektrophoretischen Plasmozytomtypen vorkommen.

g) Eine einfache Proteinurie wird sehr häufig beobachtet.

9. BENCE-JONES-Proteinurie: (1850) Molekulargewicht 37 000 .

Wird gefunden bei etwa 50% (SANDKUHLER;SAPHIR;HEGGLIN,u.a.) der Patienten mit multiplem Plasmozytom.Das BENCE-JONES-Protein lässt sich nicht nur elektrophoretisch feststellen (Seite 25),sondern auch bei Erhitzen des Urins auf 50 bis 56 Grad C. Bei dieser Temperatur kommt es nämlich zum Niederschlag,löst sich aber beim Kochen wieder auf.Besonders erwähnenswert für die Bestimmung des Uroproteins ist der SANDKÜHLER-Test,welcher durch Zusatz von 1 bis 2 Tropfen PANDY-Reagens pro ccm erheblich gesteigert werden kann.

Das Auftreten des Proteins im Urin ist bei primären und bei sekundären Plasmozytom-Knochentumoren beschrieben worden und ist,wenn auch selten, normalerweise im Knochen,in Lymphozyten und Leukozyten gefunden worden (SAPHIR)..

Das Erscheinen des Proteins nach der erstmaligen Feststellung kann sehr stark schwanken und dies nicht nur während des Tages,sondern auch während des ganzen Krankheitsverlaufes.Dies sowie auch die unterschiedlichen Nachweismethoden,würde die sehr geringe prozentuale Erscheinungsbreite dieses diagnostisch wichtigen Proteins in den meisten Statistiken der Literatur erklären (SANDKUHLER;SAPHIR). In der Regel, aber nicht immer, geht bei SAPHIR die Vermehrung des Serumglobulins parallel mit der BENCE-JONES-Proteinurie.Ob das BENCE-JONES-Protein mit dem abnormen Serumprotein identisch ist,bedarf noch der restlosen Klärung.TEN THIJE und andere Autoren sind von der Identität überzeugt (vgl.hierzu PUTNAM und MIYAKE Seite 30).

10. Die Plasmozytomniere:

Beim Plasmozytom kommt es zu einer mehr oder weniger großen Proteinurie durch die Ausscheidung des Paraproteins.Histologisch führt diese Proteinurie zum Bild der Nephrose und der Glomerulonephrose (SARRE).Ferner füllen oft Eiweißmassen die Nephrone und die Glomerulumkapselräume. Man hat eine Harnstauung mit Erweiterung der Kanälchenlumina durch die

ausgefällten Eiweißmassen angenommen ("Nephrohydrose nach ERICH"). In manchen Fällen wiederum findet man an den Nieren k a u m einen pathologischen Befund,nur in einem Teil der Harnkanälchen Eiweißzylinder,keine Abflachung der Tubuluszellen,keine glomeruläre Schädigung (SARRE).Trotz des in manchen Fällen so geringen pathologisch-anatomischen Befalls der Nieren kann eine Niereninsuffizienz bis zur tödlichen Urämie bestehen. Diese D i s k r e p a n z zwischen histologischem Befund und Niereninsuffizienz ist für NONNENBRUCH ein "besonderes Paradigma" für das extrarenal verursachte Nierenversagen gewesen. BRASS vermerkt nach seinen Beobachtungen an 16 Plasmozytomträgern,daß " die Nierenfunktionsstörungen aus dem vorliegenden anatomischen Befund heraus nicht erklärbar sind,weder im Sinne der Nephrohydrose,noch im Sinne einer Glomeruladurchblutungsstörung".

SARRE findet in bezug auf die sekundäre Nierenfunktionsstörung beim Plasmozytom klinisch: Oligurie,Polyurie mit Hyposthenurie,zunächst ohne Niereninsuffizienz,schließlich Hyposthenurie mit Niereninsuffizienz,Polyurie und zuletzt Oligurie,die unter Umständen zum Tode durch Urämie führen kann.Die langsam zunehmende Einschränkung der Konzentrationsleistung,die Polyurie,schließlich Zwangspolyurie,Rest-N-Steigerung bis zur finalen isosthenurischen Oligurie entspricht einer fortschreitenden Niereninsuffizienz.Aber gerade die Fälle von BRASS,NONNENBRUCH und HÖPKER zeigen,daß dieses ganz ohne schweren pathologisch-anatomischen Befund einhergehen kann.

Ausdruck des f o r t s c h r e i t e n d e n Nierenschadens ist für SAPHIR sowohl die Phosphorretention,als auch die Erhöhung des Harnstickstoffes.Hyperphosphorämie ist das Ergebnis von parathyreoidischer Hyperaktivität mit weiterer Knochenentmineralisation und einer Erhöhung des Serumcalciums.Metastatische Cacification ist nicht ungewöhnlich.Nephrocalcinose kommt zu der bereits geschädigten Niere (Auftreibung der Tubuli durch Proteinpräzipitate) hinzu,sodaß die anfängliche Obstruktion der Tubuli mit ihren Ursachen und Wirkungen: sekundäre Pyelonephritis,Phophorretention,Hyperparathyreoidismus, Knochenentmineralisation und die Nephrocalcinose oder Nephrolithiasis mit weiterer Phosphorretention etc...zu einem c i r c u l u s v i t i o s u s wird.

Abschließend kann mit HEUCHEL gesagt werden,daß die Rolle der Niere im Rahmen der Plasmozytomkrankheit nicht als einwandfrei geklärt gelte

kann. Der BENCE-JONES-Eiweißkörper wird nach allgemeiner Ansicht hauptsächlich wegen seines niedrigen Molekulargewichtes durch die Nieren ausgeschieden. Nach PUTNAM und MIYAKE, denen man sehr eingehende Studien über die Biosynthese der abnormen Proteine beim Plasmozytom verdankt, stellt das BENCE-JONES-Protein ein "abortives Produkt" der Plasmazellen bei der Globulinsynthese bzw. eine intermediäre Substanz dar, die sich anhäuft infolge fehlgeleiteter oder sehr forcierter Eiweißbildung. Ob nun tatsächlich der Niere nur die passive Rolle des bei der Ausscheidung eines abartigen Eiweißkörpers s c h a d e n n e h m e n d e n Organs oder doch mehr eine aktive Mitwirkung "innerhalb des gestörten Eiweißstoffwechsels" zukommt, muß vorerst unentschieden bleiben (SARRE; MOENCH; PUTNAM und MIYAKE; HEUCHEL).

Der Begriff der "d y s k r a s i s c h e n S c h r u m p f n i e r e" (SANDKÜHLER) ist wohl mit SANDKÜHLER selbst r e i n funktionell zu verstehen, denn -wie aus den obigen Ausführungen hervorgeht- von einer anatomischen Nierenschrumpfung kann keine Rede sein (HEUCHEL).

11. Hypercalcämie:

20% bis 55% unter den Plasmozytompatienten können ein erhöhtes Blutcalcium haben, nicht selten über 12mg% und bis 22,4mg% (CARSON, ACKERMAN und MALTBY). Normalerweise ist das nicht mit einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase oder des Phosphors vergesellschaftet. Beim Vorliegen von Frakturen kann die alkalische Phosphatase erhöht sein.
Hypercalcämie von solch einem schweren Grad ist nicht nur beim multiplen Plasmozytom, sondern auch bei anderen wenigen Erkrankungen gesehen worden. Erhöhte Serumspiegel können beim primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus beobachtet werden.

Die Hypercalcämie des Plasmozytoms hat wahrscheinlich eine doppelte Ursache: 1) das F r e i w e r d e n von Calcium aus der Knochensubstanz durch den infiltrativ-lytischen Plasmozytomprozess und 2) Hypercalcämie als Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus renalen Ursprungs, eine extrem häufige Terminalkomplikation des Plasmozytoms (SAPHIR).
(Über die Bedeutung des SULKOWITSCH-Tests siehe Kapitel VIII).

12. Amyloid oder Paramyloid:

Atypische Amyloidose oder P a r a m y l o i d o s e liegt bei etwa 6% bis 10% der Patienten mit Plasmozytom vor.Es wird geglaubt,daß sie in Relation zu dem abnormen Blut- und Uroprotein steht oder daß sie einfach daher rührt. TRUBOWITZ z.B.hat Amyloid intracellulär in den Plasmozytomzellen des Sternalmarkes gefunden.
Die Verteilung des Amyloids ist bei manchen Fällen d e u t l i c h atypisch.So wurde es an der Haut,am After,an den Knochen,an den Gelenken,im Rachenraum und im Darm gefunden.Das Vorliegen von solch einer atypischen Amyloidose müsste demnach an ein Plasmozytom denken lassen (APITZ;MAGNUS-LEVY;SAPHIR;BRUNSTUNG;ADAMS et al.).

13. Leber,Milz und Lymphknoten beim Plasmozytom:

Wie auf Seite 8 beschrieben,haben SHAPIRO und WATSON die häufige (nach ROHR:obligate) Plasmozytomzelleninfiltration von Leber,Milz und Lymphknoten bei der allerdings seltenen und meist terminalen Plasmazellenleukämie mittels Organpunktion erwiesen.Ganz selten machte ein extramedullärer Plasmozytomherd an Leber,Milz oder Lymphknoten auf das Vorliegen eines multiplen Plasmozytoms aufmerksam.
Die Literaturangaben über Leber- und Milzvergrößerungen beim Plasmozytom sind recht unterschiedlich.Während SNAPPER et al.unter 97 Patienten in 40% Leber- und in 23% Milzvergrößerungen fanden,gab vanDOMMELEN bei 561 Literaturfällen für beides nur 10% an.Auch nach den Erfahrungen von KANZOW greifen beim Plasmozytom die Zellwucherungen nur selten auf Leber,Milz und Lymphknoten über, deshalb ein Anschwellen dieser Organe nicht häufig beobachtet wird.

Nicht selten (SCHNEIDERBAUR) findet man beim Plasmozytom cirrhotische Umbauprozesse der Leber. SCHNACK und STEFENELLI beschreiben eine diffus generalisierte Sklerodermie beim Plasmozytom,die sie auf eine primäre Entgleisung des Eiweißstoffwechsels zurückführen.SAILER und EBER beschrieben ein gamma-Plasmozytom bei dem es innerhalb eines halben Jahres zur Bildung einer schweren Lebercirrhose kam.Bei der Sektion der Leiche -der Patient starb an einer schweren Hämorrhagie- konnten sie in Leber und Milz keine Tumorzellen nachweisen.Obwohl in der Anamnese kein Anhaltspunkt für eine durchgemachte Hepatitis vorlag, haben sie die Lebercirrhose,vorwiegend auf Grund des histologischen

Befundes,als Folgezustand nach einer entzündlichen Lebererkrankung aufgefaßt.Einen unmittelbaren Zusammenhang mit der eigentlichen Grundkrankheit,dem gamma-Plasmozytom,konnten sie nur vermuten aber nicht nachweisen.
Das Studium der einschlägigen Literatur ist,obwohl die Arbeiten über Lebercirrhose im Verlaufe von Plasmozytomen sich häufen,immer noch unergiebig.

Wir haben vor einigen Jahren einen Patienten beobachtet,bei dem es im Verlauf einer seit Jahren bestehenden und durch Leberpunktion gesicherten Lebercirrhose (Cirrhose als Wehrdienstbeschädigung anerkannt) zusätzlich zu der Bildung eines gamma-Plasmozytoms kam, an dem der Patient auch später gestorben ist.Zwei weitere Fälle von klinisch gesicherten Lebercirrhosen (auch durch Blindpunktion gesichert) und welche noch in unserer Beobachtung stehen,entwickelten Ende vorigen Jahres einen typischen gamma-M-Gradienten in der Elektrophorese,so daß die Verdachtsdiagnose eines Plasmozytoms gestellt wurde.Zwar ergab die Sternalpunktion bei beiden negative Befunde und röntgenologisch sind noch keine Plasmozytomverdächtige Knochenveränderungen festzustellen,jedoch sind der gesamte Blutchemismus und das Elektrophoresediagramm so charakteristisch geworden,daß die Verdachtsdiagnose des Plasmozytoms zu recht besteht.Sollte sich im Laufe der Zeit, wie bei dem ersten Patienten,das für Plasmozytom obligat-positive Knochenmarkspunktat einstellen,so wird man mit Sicherheit annehmen können,daß die Lebercirrhose sich v o r dem Plasmozytom und nicht erst in seinem Verlauf bildete.Da dadurch die Kombination beider Erkrankungen mehr als auffällig sein dürfte,lässt sich doch die Frage erheben,ob nicht etwa die Lebercirrhose die Bildung eines Plasmozytoms begünstigen könnte.Es müsste unseres Erachtens nach auf Grund von weiteren Beobachtungen und Untersuchungen geklärt werden, i n w i e f e r n und o b eine leberbedingte Entgleisung des Eiweißstoffwechsels überhaupt die Plasmazellen des Knochenmarks zur Neoplasie r e i z e n kann. (Reizzelle = Reizpathoproteinämie (?) KLIMA).

Es ist ferner zu hoffen,daß es der Immunologie mit ihren ausdifferenzierten Untersuchungsmethoden gelingen möge,zu klären,ob nicht nur die d i r e k t e n, immunologischen Auswirkungen einer Virusinfektion, sondern auch ob s e k u n d ä r e, gegen Gewebsbestandteile oder körper-

eigene Zellen gerichtete serologische Vorgänge unter klinischen Bedingungen auftreten können (MIESCHER und VORLAENDER).

Es sei hier zuletzt darauf hingewiesen,daß die Leberveränderungen beim Plasmozytom -seien sie durch Zellwucherung oder durch cirrhotischen Umbau bedingt- eine nicht ganz unerhebliche Rolle bei der bekannten Blutungsneigung des Plasmozytoms spielen können.
Sowohl bei zusätzlichen Cirrhosen,als auch beim nephrotischen Syndrom, wird das typische elektrophoretische Serumplasmozytombild auffälligerweise nicht modifiziert.

14. Der Augenhintergrund:

Die erste Mitteilung über Augenhintergrundveränderungen bei Dys- und Paraproteinämien geht auf WINTROBE und BUELL im Jahre 1933 zurück, also lange vor genauerer Kenntnis der kausalen Beziehung.In der Folgezeit erschienen im Schrifttum (BING und PLUM;BIANCHI et al.;WALDENSTROM) Einzelkasuistiken über Augenbeteiligungen bei den verschiedensten Erkrankungen mit schweren Störungen der Bluteiweißzusammensetzung.
Da es sich später zeigte,daß diese Augenhintergrundveränderungen recht häufig bei der Makroglobulinämie von WALDENSTROM vorkommen,sammelte WALDENSTRÖM selbst die obigen aus der Literatur genannten Fälle und referierte sie.Er fand,daß all diese Fälle -obwohl bei keinem eine Ultracentrifugation vorgenommen war- ausgezeichnet zu einer Makroglobulinämie passen könnten.Eine Zeit lang glaubte man,daß diese Augenbefunde,wenn auch nicht obligat,doch recht typisch für die Makroglobulinämie wären.Seit 1953 jedoch gilt als erwiesen,daß Veränderungen am Augenhintergrund auch entstehen können,wenn keine Makroglobuline vorhanden sind.In diesem Jahr nämlich beschrieben BRAUMANN und LAMBERT anhand von einem gesicherten Plasmozytom die genannten Fundusveränderungen und illustrierten sie mit ausgezeichneten Bildern.Es waren keine hochmolekularen Globuline vorhanden.Das ophtalmologische Bild der Augenhintergrundveränderungen beim Plasmozytom und bei der Makroglobulinämie (also bei den Paraproteinämien)wurde 1954 von BERNAUD-KÖTZ und JAHNKE als

F u n d u s p a r a p r o t e i n ä m i c u s bezeichnet.Nach diesen Autoren gehören zum Fundus paraproteinämicus folgende Merkmale:"die Netzhautvenen sind vermehrt geschlängelt,stark verbreitert und zeigen

häufig Einschnürungen,so daß sie das Aussehen von Wurst- oder Perlenketten erlangen.Ferner zeigen sich zahlreiche Blutungen und exsudative Herde,gelegentlich Papillenödeme oder sogar flache exsudative Netzhautablösungen.Neben diesen typischen Fundusveränderungen liessen sich in den Bindehautgefäßen deutliche Abweichungen in den Fließeigenschaften des Blutes nachweisen".Da diese Fließabweichungen nach WALDENSTRÖM und anderen auf die abnorme Viscosität des Blutes bei den Paraproteinämien zurückgeht,hat WALDENSTROM den Namen "Fundus para-visco-proteinämicus" vorgeschlagen (1958).

1960 berichtete BERNEAUD-KOTZ ausführlicher über die Pathogenese des Fundus para-visco-proteinämicus,wobei er mittels Tierexperimenten versucht hat,Teilerscheinungen der Symptomatologie zu analysieren. Übereinstimmend zeigte sich,daß es sich vorwiegend um rein vasculäre Veränderungen handelt,wobei den Faktoren H ä m o d y n a m i k und G e f ä ß w a n d a l t e r a t i o n eine besondere Bedeutung zukommt. In der klinischen Symptomatik extremer Paraproteinämien werden die "mikrozirkulatorischen" Veränderungen in Arteriolen,Capillaren und Venolen als eine wesentliche Teilursache bei der Entstehung der Cutis marmorata,der Akrocyanose und -gangrän,des RAYNAUD-Syndroms,der Ulcera cruris,der Thrombosen und auch der hämorrhagischen Diathesen angesehen (HARDERS). Über die Ursachen der paraproteinämischen Blutungsbereitschaft besteht noch keine Klarheit (siehe Kapitel IV).

Die wichtige Frage von WALDENSTRÖM, ob hämorrhagische Diathese und Augensymptome miteinander korreliert sind,könnte nach diesen Ausführungen bejaht werden.

15. Nervensymptome:

Beim Plasmozytom können (wie bereits auf Seite 18 erwähnt) Nervensymptome dadurch auftreten,daß der in der Wirbelsäule befindliche Tumor auf das Rückenmark übergreift.Ebenso können durch Kompression der Nervenwurzeln als Reizsymptom sehr starke Schmerzen auftreten und sich infolgedessen Lähmungen ausbilden.
In Unabhängigkeit davon aber ist der Literatur folgendes zu entnehmen: Ein febriles Syndrom mit typischen Eiweißverschiebungen im Liquor und mit Nervensymptomen wie bei einer Polyradiculitis wurde von BERLIN bei einem sicheren Plasmozytom beobachtet.Auch von englischen Autoren wurden

ähnliche Fälle mit Plasmozytom beschrieben.Der von BRAUMANN und LAMBERT beobachtete Patient litt an synkopalen Anfällen und das EEG war schwer abnorm.Diese Erscheinungen,neben Lethargie,Tremor und Bewußtseinsstörungen u.a.m. wurden auf die abnormen und viscösen Paraproteine zurückgeführt.Das elektrophoretische Bild des Liquors gleicht dem Serumspektrum weitgehend.wALDENSTRÖM bezeichnet dieses Syndrom " am ehesten als ein GUILLIAIN-BARRE mit Hyperglobulinämie" und weist auf die vielen Fälle hin,die nicht nur beim Plasmozytom sondern auch bei gesicherter Makroglobulinämie dasselbe Bild zeigten.

Die beschriebenen Symptome sind identisch mit dem von WUHRMAN als **C o m a** oder **P r a e c o m a p a r a p r o t e i n ä m i c u m** bezeichneten Terminalbild vieler Plasmozytome und Makroglobulinämien.

... ...

IV. PLASMOZYTOM UND HÄMORRHAGISCHE DIATHESE

1. Häufigkeit:

Während BYRD und HECK die häufigkeit der hämorrhagischen Diathesen beim Plasmozytom noch mit ungefähr 7% angaben, fanden ADAMS, ALLING und LAWRENCE bei 39% von insgesamt 61 Plasmozytomträgern Hämorrhagien.

2. Über die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Blutgerinnungsstörungen beim Plasmozytom:

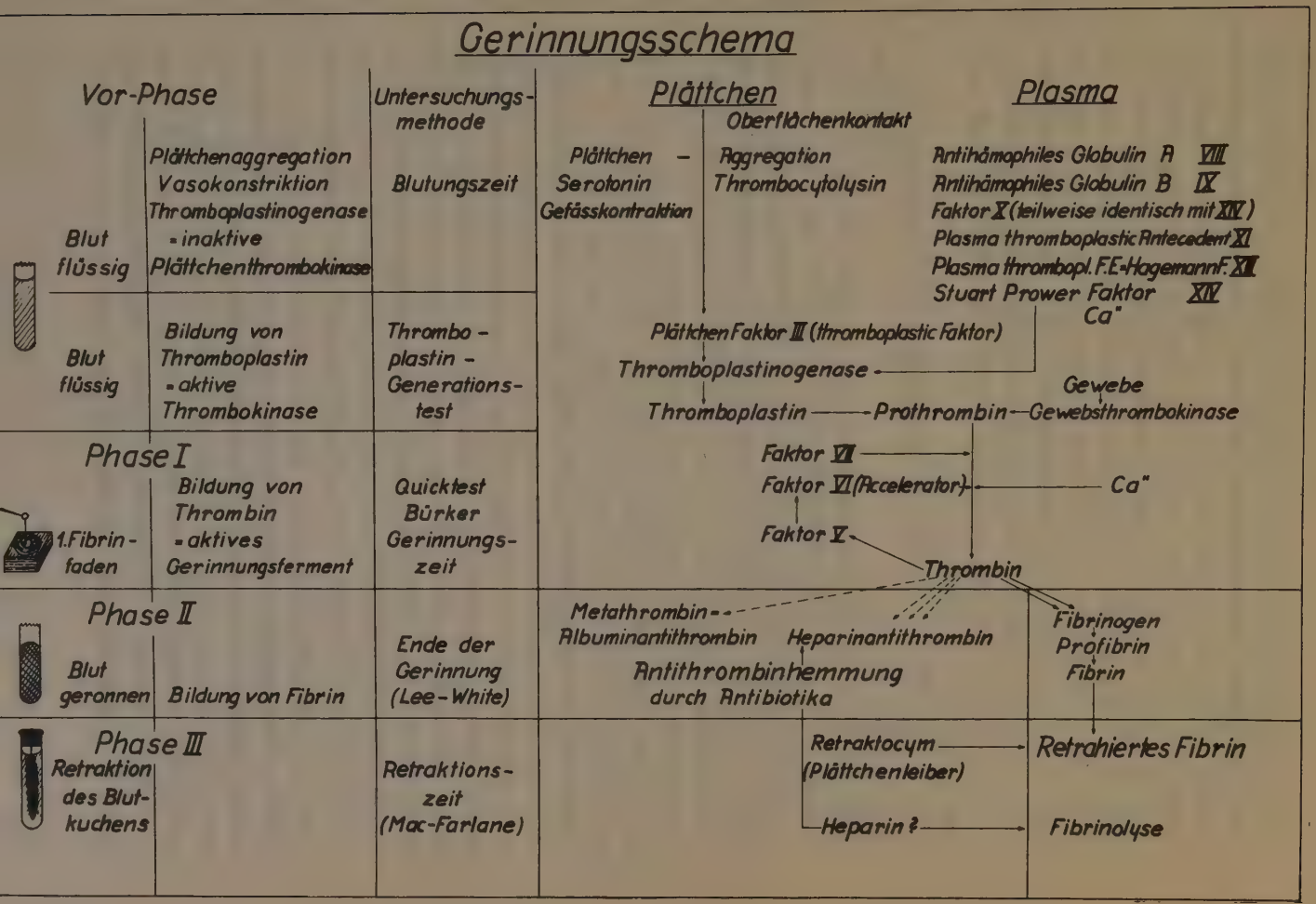
Trotz der raschen Entwicklung der Gerinnungsphysiologie und obwohl die Neigung zu Blutungen beim Plasmozytom schon lange bekannt ist, ließ sich bisher kein einheitliches Bild über das Wesen der Gerinnungsstörung bei dieser Erkrankung erheben. Dies mag zum Teil auf diagnostischen und methodischen Schwierigkeiten aller Untersuchungen beruhen. In erster Linie dürfte jedoch die Tatsache hierfür ausschlaggebend sein, daß zwar öfters eine latente Gerinnungsneigung beim Plasmozytom vorzuliegen scheint, dieselbe jedoch nicht allzu häufig und dann meistens erst terminal manifest wird, so daß genaue gerinnungsphysiologische Analysen nicht mehr möglich sind.

Über die Ursache der paraproteinämischen Blutungsbereitschaft besteht noch keine endgültige Klarheit. Nach ACHENBACH und KANZOW sind eindeutige Störungen der humoralen Gerinnungsfaktoren in der Mehrzahl der Fälle nicht nachzuweisen. Ohne Zweifel spielen jedoch die abnormen Serumproteine neben exogenen Schädigungen sowie hormonalen und nervösregulatorischen Einflüssen für die Blutungsneigung eine gewisse Rolle (MARTINI und ENGELKAMP).

Anhand des Blutgerinnungsschemas erkennt man, daß der komplexe Vorgang der Blutgerinnung in verschiedenen Phasen abläuft. Lass die Gerinnungsvorgänge beim Plasmozytom nicht nur in einer einzelnen Phase, sondern auch gleichzeitig in mehreren gestört sein können, wollen wir unter Berücksichtigung einiger Literaturangaben erläutern. (Photo des Gerinnungsschemas siehe nächste Seite).

Verschiedene Autoren glaubten die hämorrhagische Diathese beim Plasmozytom auf eine g e s t e i g e r t e G e f ä ß p e r m e a b i l i t ä t zurückführen zu müssen. FEIEREIS und SEHNERT fanden bei einem

Gerinnungsschema



Grenzfall,dessen klinisches Bild und Krankheitsverlauf eher für eine Makroglobulinämie WALDENSTRÖM,dessen eiweißchemische Befunde jedoch mehr für ein Plasmozytom sprachen,eine l a t e n t e erhebliche Blutungsneigung auf dem Boden einer Permeabilitätsstörung der Gefäßwand,welche erst durch die vorliegende Paraproteinose manifest geworden war.
MARX fand viermal neben einer verminderten Kapillarresistenz eine deutliche T h r o m b o z y t o p e n i e.Bei anderen Fällen bestand eine v e r l ä n g e r t e Prothrombinzeit.In einem Fall lag zusätzlich eine Kryogelämie vor.Eine Patientin hatte eine um 41% gegenüber der Norm verminderte Serumthrombokinase-Aktivität.Ein Fall wies eine um 30% verminderte Faktor-V-Aktivität.

SCHMID beobachtete eine isolierte Verminderung des Faktors VII beim Plasmozytom.
KAUTZSCH hat einen Fall von beta-Plasmozytom analysiert und dabei eine Kombination mehererer Gerinnungsdefekte festgestellt.Es waren nicht nur die Faktoren der ersten Gerinnungsphase in ihrer Aktivität beeinträchtigt, sondern es gelang erstmals,einen Hemmkörper der Vorphase nachzuweisen.

VERSTRAETE und VERMYLEN wiesen erst kürzlich bei drei Patienten mit gamma-Plasmozytom im Plasma und Serum ein hochaktives A n t i t h r o m b i n nach. Seine Eigenschaften entsprachen denjenigen des von LOELINGER und HERS beschriebenes Antithrombin V .

Neuerdings haben BENDA,DEUTSCH und MAMMEN über ein gamma-Plasmozytom berichtet,bei dem trotz Fehlens einer klinisch manifesten hämorrhagischen Diathese eine schwere Gerinnungsstörung vorlag,welche in der zweiten Phase lokalisiert werden konnte.Dieselbe wurde durch eine nicht Heparinartige,hemmende Substanz im Bereiche der pathologischen gamma-Globuline ausgelöst und abweichend von allen bisher beschriebenen Fällen durch Protaminsulfat normalisiert.

Viele Autoren führen die hämorrhagische Diathese beim Plasmozytom neben der Gefäßpermeabilität und der Thrombopenie und Thrombozytopenie auch auf eine Leberschädigung mit Veränderung des Prothrombinpotentials zurück. Erstmals beschrieben LÜSCHER und LABHART mit UEHLINGER einen der beta-gamma-Fraktion angehörenden Eiweißkörper,der die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin bei sonst völlig intaktem Gerinnungssystem hemmte. Sie stellten dabei die Hypothese auf,daß die Paraglobuline schutzkolloidartig als Antikoagulantien wirksam sind.Ähnliche Fälle wurden später

von GEHMACHER,HEROLD und REIMAR,CRADDOCK,ADAMS und FIGUEROA sowie FRICK mitgeteilt.
RATNOFF nahm an,daß der von ihm beschriebene "fibrinogen conversion accelerator" beim Plasmozytom fehle.
WEICKER,BREDDIN und RÖTTGER konnten hingegen Störungen in allen 3 Gerinnungsphasen nachweisen,welche sie jedoch nicht nur auf Verminderung oder Funktionsuntüchtigkeit einzelner regulärer Bestandteile des Gerinnungssystems zurückführten,sondern zusätzlich noch eine hemmende Wirkung eines pathologischen Globulins in Erwägung zogen,etwa im Sinne von LUSCHER und LABHART.

3. Über die geradezu charakteristische Atypie des Gerinnungsbildes beim Plasmozytom:

Die obigen Ausführungen über die hämorrhagischen Diathesen beim Plasmozytom zeigen sehr deutlich,daß es unmöglich ist,irgendwelche für das Plasmozytom charakteristische Gerinnungsstörungen festzustellen.
Der Gerinnungsstatus -sei es in seiner Gesamtheit oder in seinen Einzelphasen- kann uns keinen pathognomonischen Gerinnungstyp für Plasmozytom liefern.
Beim Plasmozytom sowie auch bei der Makroglobulinämie von WALDENSTRÖM sind die Gerinnungsfaktorenbilder trotz zum Teil schwerster Veränderungen der Bluteiweißkörper fast stets normal.Infolgedessen spricht bei schwerer Dysproteinämie das Vorliegen eines normalen Gerinnungsstatus eher für eine dieser Krankheiten,als für eine hepatisch bedingte hämorrhagische Diathese (KLESPER et al.).
Für die komplexen,mehrere Gerinnungsphasen erfassenden und sich teilweise überschneidenden Koagulopathien beim Plasmozytom müssen in erster Linie die pathologischen Eiweißkörper verantwortlich gemacht werden.Erschwerend und teilweise kumulierend wirken jedoch gleichzeitige Störungen der Leberfunktion und des retikuloendothelialen Systems (SAILER und EBER).

Hervorgehoben von den meisten Autoren wird immer wieder ein noch unbekannter Gefäßfaktor,wobei vermutet wird,daß die Paraproteine direkt oder indirekt eine Schädigung der Gefäßwand hervorrufen.Tatsächlich ist aus dem einschlägigen Schrifttum zu ersehen,daß die Gefäßfragilität bzw. d i e K a p i l l a r f r a g i l i t ä t und -d u r c h l ä ß i g k e i t, wenn nicht immer vorhanden,doch mit der prozentual größten Konstanz beobachtet wurde.In der Annahme,daß die fehlgebildeten Eiweiß-

körper funktionelle und morphologische Veränderungen am Gefäßsystem hervorrufen können,hat BERNEAUD-KÖTZ seine Versuchstiere einer langfristigen heterologen Sensibilisierung unterzogen.Er injizierte den so vorbehandelten Tieren ein hochmolekulares Präparat (Kollidon 90). So traten regelmäßig nach 45 bis 60 Minuten flohstichartige Blutungen in der Nähe der kleinen Gefäße an der Nickhaut auf.Diese Befunde hat er so gedeutet,daß die l a t e n t a l t e r i e r t e Gefäßwand der zusätzlichen Beanspruchung durch schwere Störungen der Hämodynamik (Viscosität:Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit,etc.) wie er sie direkt an den Bindehautgefäßen beobachten konnte, nicht gewachsen war.

4. **Blutungstyp beim Plasmozytom**:

Das klinische Bild der hämorrhagischen Diathese beim Plasmozytom,sein B l u t u n g s t y p also,ist genau so uncharakteristisch und variantenreich wie sein Gerinnungstyp.Die zwei Faktoren von denen oben die Rede war:"die latent alterierte Gefäßwand und die Störungen der hämodynamik" führen sehr oft zu dem Bild der **ubiquitären petechialen Blutung**,also am Stamm und auch an den oberen und unteren Extremitäten.Daneben können Schleimhautblutungen (Mund,Nase,Verdauungstrakt,etc.) und Blutungen an den Druckstellen des Körpers (Gürtel,Hosenträger,Kragen) bestehen.

Darüber hinaus und je nachdem welche Koagulopathien sich überschneiden, können beim Plasmozytom Blutungsbilder im Sinne von einer hepatischen Erkrankung,von einer Makroglobulinämie von WALDENSTROM oder gar vor einer Purpura hyperglobulinämica entstehen.Anhand unseres Falles werden wir im Kapitel IX bei einem gamma-Plasmozytom einen Blutungstyp zeigen, der sowohl zu der Makroglobulinämie von WALDENSTRÖM als auch zu der Purpura hyperglobulinämica gehören könnte oder besser gesagt:einen Blutungstyp zeigt,der dazwischen steht.

... ...

V. PLASMOZYTOM UND FETTSTOFFWECHSEL

1. Literaturübersicht:

1948: Auf dieses Jahr geht der Beginn der Erforschung der Lipoproteide in Plasmozytomseren zurück.HILL et al.berichteten damals erstmalig über ein Cryoprotein,aus dem sie ein Lipid isolieren konnten.Es gelang ihnen dann,aus diesem so gewonnenen Lipid Cholesterinester auszukristallisieren.

1949: HARTMANN stellte bei beta-Plasmozytomen eine Erhöhung des Cholesteringehaltes fest.Demgegenüber hatte der gleiche Autor bei einem Fall von Übergang eines beta- in ein gamma-Plasmozytom einen Abfall des Cholesterinspiegels beobachtet.

1952: WALDENSTRÖM beschrieb den Fall von einer Frau mit Plasmozytom,lipämischem Serum und einer starken Vermehrung der beta-2-Globuline in der Elektrophorese.Gesamtlipidwerte um 1,9g%(nüchtern).Das Serumcholesterin betrug 580mg%; keine Xanthomatose;keine Koronarerkrankung.Beim Referieren der Literatur fand WALDENSTRÖM nur zwei ähnliche und leider wenig dokumentierte Fälle.Einer von diesen wies eine sehr starke Lipämie auf (7,3g%) sowie auch einen Myokardinfarkt und Plasmozytom.Keine Hautveränderungen(BREHMER u.LUBBERS).

1953: NIKKILÄ beobachtete bei 2 von 4 Patienten mit Plasmozytom und Erhöhung des gamma-Globulins im Blut einen sehr hohen Cholesterinwert (395 und 448mg%).Das Verhältnis von beta zu alpha-1-Lipoproteiden war bei 3 Patienten sehr hoch.

1954: SACHS et al. fanden bei 3 von 11 Patienten eine Erhöhung der Gesamtlipide (höchster Wert 1,4g%).Bei keinem von diesen drei Patienten bestand ein abnormes beta-Globulin im Blut.Das Gesamtcholesterin bei 2 Patienten mit einem abnormen beta-Globulin war niedriger als normal.

1954: LEWIS und PAGE fanden bei 24 Plasmozytomträgern einen erniedrigten Cholesterinwert.Durch Ultracentrifugation stellten sie sehr niedrige Lipoproteidkonzentrationen bei 4 Plasmozytomträgern mit einem abnormen beta-Globulin fest.

1956: LEIBETSEDER,GROSS und WEICKER berichteten über auffallend niedrige Cholesterinwerte beim Plasmozytom.Ferner fand WEICKER in den Paraproteinen von Plasmozytomseren eine Lipoproteidkomponente,die auch im BENCE-JONESschen Eiweißkörper im Urin nachweisbar war.Im Gegensatz zu anderen Proteinurien fanden sich in diesem Material auch acetonunlösliche Substanzen.Von besonderer diagnostischer Bedeutung kann dieser Befund beim gamma-Plasmozytom sein,da er weder in der normalen gamma-Globulinfraktion,noch bei dysproteinämischer gamma-Globulinvermehrung vorkommt (PEZOLD).

1956: SNAPPER (SPAIN et al.)fanden keinen Fall von Koronarokklusion unter ihrer großen Serie von Plasmozytomträgern.Er und seine Kollegen verglichen "post mortem" die arteriosklerotischen Aorta- und Koronarbefunde bei 104 Plasmozytomen mit zwei Kontrollgruppen. Die eine Gruppe enthielt Patienten,die durch Unfälle ums Leben kamen,die andere bezog sich auf die an Krebs Verstorbenen.Die Gruppe von Patienten mit Plasmozytom hatte eine geringere Arteriosklerose als die zwei anderen. 2 von den wenigen Patienten mit fortgeschrittener Sklerose hatten einen hohen Cholesterinspiegel. 15 Patienten,von denen man den Cholesterinspiegel kannte,lagen mit ihren Werten unter 200mg%.Einige davon hatten sogar ein abnorm niedriges Serumcholesterin,z.B.36mg%.

1957: KANZOW beobachtete bei der Auswertung von 10 Patienten mit Makroglobulinämie von WALDENSTRÖM und von 5 mit Plasmozytom eine starke Abnahme der Serumlipide in der Mehrheit dieser Fälle,insbesondere in jenen mit Makroglobulinämie.

1957: LENNARD-JONES beschrieb bei einer 65jährigen Frau ein Plasmozytom mit Hyperlipidämie und Xanthomatose.Bis zu diesem Zeitpunkt war in der ganzen Literatur kein einziger Fall mit hyperlipidämischen Hauterscheinungen und Plasmozytom beschrieben,also scheint sein Fall der erste zu sein.In Punkt 2 dieses Kapitels wird dieser Fall "in extenso" referiert.

1958: HOLLAN beobachtete einen Plasmozytomfall,bei dem "alle Serumlipide" vermehrt waren.Das Blut enthielt ein"abnormes Lipoproteid" mit Wanderung in der beta-2-Globulinfraktion.Daß die Plasmozytomzellen in einem gegebenen Fall Lipidanhäufungen produzieren können,wurde neben LENNARD-JONES auch von HOLLAN angedeutet.Bei dem Patienten von HOLLAN waren die Plasmozytomzellen von einer lipidverfärbten

Substanz umgeben.

1958: THANNHAUSER berichtet über einen Patienten bei dem seit 20 Jahren eine Xanthomatose bestand und der im 57.Lebensjahr an Plasmozytom starb.Hierbei waren aber die Serumcholesterin- und die Lipidkonzentrationen immer normal.

1960: FRAME et al.beschrieben den zweiten Fall von Plasmozytom mit Hyperlipidämie und Xanthomatose.Dieser Fall wird zusammen mit dem Fall von LENNARD-JONES "in extenso" referiert (siehe Punkt 2)

Die eifrige Literatursuche nach weiteren Fällen von Plasmozytom mit Störungen des Fettstoffwechsels blieb ergebnislos.Von LENNARD-JONES und FRAME haben wir (Februar 1963) durch persönliche Mitteilungen erfahren,daß sie auch keine weiteren Fälle gesehen haben.Weitere diesbezügliche Fälle aus der Literatur sind ihnen ebenfalls unbekannt. Wir werden im Kapitel IX dieser Arbeit über einen eigenen Fall berichten, bei dem es im Verlaufe eines Plasmozytoms der gamma-Fraktion zu einer Hyperlipidämie mit Xanthomatose gekommen ist.Die Besonderheit unseres Falles liegt außerdem darin,daß bei dem von uns beobachteten Patierten seit 1953 eine schwere hämorrhagische Diathese mit lebensbedrohlichen Blutungen nach Zahnextraktionen,mit Schleimhaut- und petechialen -blutungen,bei weitgehend normalem Gerinnungsstatus,hyperlipidämisch verkürzter Blutungs- und Gerinnungszeiten und unauffälligen Lebertesten besteht.Eine solche Konstellation ist unseres Wissens nach nur ein einziges Mal beobachtet worden.

2. LENNARD-JONES-Fall:

Handelt über eine 65jährige Frau,welche bis zu diesem Alter immer gesund war.Dann begann sie,im Jahre 1955,Kurzatmigkeit und starke Brustschmerzen bei der Arbeit zu spüren.Sechs Monate nach Erscheinen dieser Symptome erlitt sie einen akuten und anhaltenden Anfall von Brustschmerzen,welcher das typische klinische Bild eines Myokardinfarktes bot.Während der Rekonvaleszenz bemerkte sie um die Augen eine gelbe Verfärbung,die von Tag zu Tag zunahm.Später sah sie das Gleiche an ihren Handlinien. Beide, sie und ihr Ehemann, waren sicher, daß diese Veränderungen vor dem Herzinfarkt nicht aufgetreten waren,also erst danach. Von der Zeit an gerechnet,in der die leichteste Anstrengung schwere

Brustschmerzen verursachte und ein Jahr nach dem Beginn ihrer Symptome bekam sie einen zweiten und schweren Herzanfall,der die Krankenhausaufnahme notwendig machte.In den Wochen vor der Krankenhausaufnahme stellte sie fest,daß sie stark an Gewicht verloren hatte;ebenso fiel ihr eine zunehmende Blässe auf.Bei keinem Mitglied ihrer Familie bestand eine Xanthomatose oder gar eine Koronarerkrankung.
Bei der Aufnahme imponierte sie als außerordentlich blaß mit auffallenden gelblichen Belegen um ihre Augen.Die ganze Hautoberfläche war von diesem gelben Material infiltriert.Es gab erhabene und kleinknotige Anhäufungen in den Handlinien,an der Extensorenseite der Zehen und auch am Abdomen und am Gesäß.Keine Xanthomata an den Muskelsehnen.
Elektrokardiographisch wurde die klinische Diagnose eines Myokardinfarktes bestätigt.

Ursache für die Anämie

Das Hämoglobin wurde mit 31% gemessen.Dieser Wert und die Tatsache,daß man kein okkultes Blut im Stuhl finden konnte,machte eine Blutung für die schwere Anämie nicht verantwortlich.Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit 160mm (nach Westergren) in der ersten Stunde maximal beschleunigt.
Die Blutausstriche zeigten eine extreme Geldrollenbildung der Erythrozyten.Knochenmarksausstriche von Sternum und von der Spina iliica ergaben eine diffuse Infiltration von abnormen Plasmazellen,die meisten davon mit sehr unreifen Kernformen,manche zweikernig und einige mit mitotischen Abnormitäten.Die Vermehrung der Plasmazellen betrug etwa 36% in Relation zu den weißen.Wiederholte Knochenmarksaspirationen ergaben in den nächsten zwei Jahren ähnliche Befunde.
Ein Versuch wurde unternommen,die Plasmazellen des Knochenmarks mit einer wässerigen Fettfärbung darzustellen.Dazu war es notwendig,das frisch aspirierte Knochenmark durch Waschung in salzhaltiger Substanz von dem lipämischen Plasma zu befreien.Bovines Albumin wurde verwendet, um die gewaschenen Zellen zu fixieren.Der Ausstrich wurde gefärbt mit einer saturierten Scharlach R III Lösung und die Färbung wurde mit 1%igem wässerigem Methylenblau nochmal fixiert.Es wurden keine Fettropfen in den Plasmazellen gesehen.
Während des ersten Krankenhausaufenthaltes war weder röntgenologisch, noch biochemisch ein Anhaltspunkt für Knochenveränderungen zu finden. Zweieinhalb Jahre später jedoch erschienen auf der Röntgenplatte typische Destruktionsherde des Schädels und der sechsten linken Rippe.Keine

BENCE-JONES-Proteinurie.Keine Kryoglobuline im Blut.

Lipide im Blut und in den Xanthomknoten

Das Nüchternserum war durch Chylomicronen getrübt;auch nach Verabreichung von 5 000 I.E.Heparin intravenös hörte die Trübung nicht auf.Alle Lipidfraktionen des Nüchternserums waren vermehrt (Total 4,5g%).
Die Biopsie zeigte die Hautknötchen stark gefärbt mit Neutralfetten.
Sie bestanden aus Konglomeraten von Schaumzellen.
Das Serumbilirubin, der Nüchternblutzucker und die Radio-Jod-Bestimmung der Shilddrüsenfunktion waren normal.

Serumproteine

Die Fraktionierung der Papierelektrophorese war: Gesamteiweiß 11g% (Albumine 4g%; alpha-1-Globulin 0,3g%; alpha-2- 0,4g%; beta-1-Globulin 0,3g%; beta-2-Globulin 5,7g% und gamma-Globulin 0,3g%).Es wurde gefunden, daß die abnormalen beta-2-Globuline etwa 6% Polysaccharide enthielten, die Hälfte davon Hexose.Das Serum enthält ein Übermaß an Beta-Lipoproteiden.

Familienanamnese

Die Patientin hatte nur zwei nähere Verwandte:Eine Tochter,bei der das Gesamtcholesterin 213mg% betrug.Bei ihrer Schwester wurde ein Wert von 279mg% festgestellt.Papierelektrophoretisch waren die Spektren bei beiden normal.

Verlauf und Behandlung

Sie erholte sich unverhofft von ihrer akuten Erkrankung und der Hb-Wert blieb bei etwa 8g konstant,was durch Bluttransfusionen alle paar Monate erreicht wurde.Alle Versuche,die Hyperlipidämie herunterzudrücken blieben ergebnislos.Auch diätetische Massnahmen mit nur 30g Fett täglich erzielten keine Wirkung.Eine Behandlung mit Emulsion von Sonnenblumenöl bewirkte einen Fall des Serumcholesterins von 800-900mg% auf etwa 600mg%. Diese Emulsion war nicht schmackhaft,ließ die Xanthomata unbeeinflußt und verursachte eine starke Gewichtszunahme,so daß sie abgesetzt werden mußte.
Nach einer zweijährigen Beschwerdefreiheit kam es zu anhaltenden pectanginösen Beschwerden.Es entwickelte sich zuletzt eine foudroyante Bronchopneumonie,welche all unseren therapeutischen Bemühungen trotzte und zum Tode führte.

Sektionsprotokoll

Die inneren Organe zeigten keine Fettinfiltration und die atheromatösen Belege in der Aorta und den großen Gefäßen waren nicht ausgeprägter als bei anderen Menschen ihres Alters.Die Koronararterien waren wenig befallen.Keine Fibrosierung des Herzmuskels.Die bereits genannten Knochendestruktionen wurden hierbei bestätigt.Die Infiltrate bestanden aus typischen Plasmozytomzellen.Das Knochenmark war von atypischen Plasmazellen stark durchsetzt.Die Todesursache war eine purulente Bronchitis.

--- --- --- ---

FRAMES-Fall:

Ein 59 Jahre alter Farmer erschien in der Ambulanz des Henry Ford Hospitals und gab an,während der letzten vier Jahre 5 Pneumonien gehabt zu haben.Von seiner letzten Pneumonie (vor 2 Monaten) hätte er sich sehr gut erholt und war jetzt beschwerdefrei.In der Vorgeschichte keine Hypertonie,keine Angina und keine Hirngefäßerkrankungen.Die Familienvorgeschichte ergab keine Anhaltspunkte für Gefäßerkrankungen oder für Hautxanthomata.Cholesterinuntersuchungen,durchgeführt bei 2 Söhnen, 4 Brüdern und einer Tochter waren innerhalb der Norm.
Die physikalische Untersuchung zeigte einen gutgebauten Mann mit einer diffusen,gering erhabenen gelben Infiltration der Haut in folgenden Regionen: area supraorbital, seitliche Nackenregionen,Achselhöhlen, unterer Abschnitt des Abdomens und Flanken. Appendektomie- und Herniotomienarben stark infiltriert.Handlinien und Außenfläche der Fußsohle waren normal.Der Patient bemerkte die Hautveränderungen nicht.Seine Frau meinte,sie seien vor etwa 1 Jahr erschienen.RR 125/75mmHg.Augenhintergrund ohne Anhaltspunkte für Gefäßveränderungen.Keine Knochenerweichung.

Laborergebnisse

Leukozyten 6 630 Hämoglobin 11,5g% Färbeindex 1,0
Erythrozyten 3,6 Millionen.
Urin: Albuminurie == ++ == ; Bence-Jones negativ Sediment normal.
Wassermann-Reaktion negativ.
Nüchternblutzucker 80mg% Bromsulfaleintest negativ Serumbilirubin 0,8%
Serumcalcium 9,5 Inorg.Phosphor 3,8mg%

"Gesamtcholesterin 538mg%! Gesamtlipide 1,3g%".
Das Serum blieb nach Stehen klar.
Papierelektrophorese des Serums: Gesamteiweiß 9,2g%
(Albumin 2,26g%; alpha-1- 0,23g%; alpha-2- 0,62g%; beta 0,74g%;
gamma-Globulin 5,35g%).

Kryoglobuline dreimal positiv nach 72 Stunden.
Durch Ultracentrifugation:keine macromolekularen Proteine.

Blutgerinnung: Prothrombinzeit 17sec (Kontrolle 15sec)
Lee White Gerinnungszeit 7 1/2 und 9 1/2 Minuten.
Prothrombinkonsumptionstest 20sec (normal über 30 sec).
Fehlen der fettfibrinolytischen Aktivität.

Die Knochenmarkspunktion zeigte eine diffuse Vermehrung (bis 50%) von unreifen Plasmazellen.

Röntgenaufnahmen des Skeletts negativ. Radio-Jod normal
Normales Elektrokardiogramm.

Der Patient kehrte nach Hause zurück.Er wurde kurze Zeit später in ein auswärtiges Krankenhaus eingewiesen,wo er an einer foudroyanten Pneumonie mit Schockkomplikation starb.

Sektionsprotokoll

Nekrotische Bronchopneumonie der rechten und der linken Lunge.
Das Herz wies eine fibrinopurulente Perikarditis auf.
"Geringe Koronarsklerose".Herzmulkelhypertrophie mittleren Grades.
Keine auffällige Arteriosklerose!
Knochenmarkspunktate post mortem ergaben 43% unreife Plasmazellen.

--- --- --- ---

3. Diskussion:

Die Beziehungen zwischen der Hyperproteinämie bzw.der Hyperparaproteinämie und der Hyperlipidämie beim Plasmozytom sind hoch interessant aber noch völlig unklar.
Die erste Frage ist,ob es sich hier um zwei voneinander völlig unabhängige Krankheiten handelt, ob also nur eine Koexistenz von zwei seltenen Erkrankungen,nämlich dem Plasmozytom und der Hyperlipidämie besteht.
Ein derartiges zufälliges Zusammentreffen zweier voneinander unabhängiger

Leiden ist aber bei zwei so seltenen Krankheitsfällen und bei der beträchtlichen Häufung der Beobachtungen von vornherein abzulehnen. (FRAME ist der gleichen Auffassung).Die nachgewiesene Häufung überschreitet ohne jeden Zweifel die zufällige Koexistens beider Zustände. Andererseits besteht aber zwischen diesen beiden Symptomen der Hyperparaproteinämie und der Hyperlipidämie keine zwangsläufige Koppelung. Es liegen einwandfrei dokumentierte Fälle von Paraproteinämie im Schrifttum vor,welche mit einer h y p o-, normo- oder sogar einer h y p e r -lipidämie einhergehen.
Daß die Lipide im Blutplasma in Form einer Eiweißbindung vorliegen, ist nicht mehr Grundlage einer Diskussion. Eine direkte Beziehung zwischen Lipidwerten und Paraproteinämie könnte aber dadurch verwischt werden,daß freie Bindungsvalenzen des Paraproteins durch relativ geringe Lipidfraktionsanteile nicht abgesättigt werden.Solche Verhältnisse mit eisenungesättigter Siderophilinfraktion im Serum sind uns beim Eisenstoffwechsel durchaus geläufig.Damit könnte sich selbst bei direkten Bindungsverhältnissen erklären,daß eine Hyperparaproteinämie mit einer hypo-,einer normo- und einer Hyperlipidämie einhergehen kann. Trotzdem glauben wir nicht an das Vorliegen derartiger direkter Beziehungen der einzelnen Lipid- und Globulinfraktionen,weil inzwischen mehrere Paraproteinfraktionen festgestellt worden sind,die Lipidbindung eingehen können.
So ist es nicht erstaunlich,daß noch nicht einmal eine mehr oder minder plausible Hypothese erarbeitet wurde,die die Beziehungen zwischen den Veränderungen des Proteinstoffwechsels und der Lipidstoffwechselstörungen erklärt.Die Dinge werden dadurch noch schwieriger,weil in den letzten Jahren die abnorm hohen Serumlipidwerte sowohl mit normomolekularen Paraproteinen als auch mit makromolekularen Fraktionen der beta- und gamma-Globulinbande beobachtet worden sind. Es gibt somit nicht nur e i n e lipidbindende Fraktion im Serum bei den Hyperparaproteinosen. Somit verliert für die Charakterisierung dieser Prozesse die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit und das Molekulargewicht an Bedeutung.

Bezüglich des quantitativen Lipoproteidgehaltes im Serum beobachteten LEWIS et al. mit Hilfe der Ultracentrifugenanalyse keine Beziehungen zwischen den Veränderungen in den Serumproteindiagrammen und der Lipoproteidverteilung.Zum Beispiel fanden sie eine Lipoproteidvermehrung im

Betaglobulin bei einer gamma-Hyperglobulinämie.
SACHS und Mitarbeiter hingegen glauben,daß die Lipide in der pathologisch vermehrten Proteinfraktion des Serums gefunden werden.Die Mannigfaltigkeit dieser zum Teil wiederspruchvollen Ergebnisse kann wohl nur zum Teil auf die verschiedenen technischen Methoden,die angewandt wurden,zurückgeführt werden.

Die Korrelation des Lipidgehaltes im Serum zu dem Gehalt des Serums an Paraproteinen könnte aber auch sekundär gestört sein und dadurch unübersichtlich werden.Zunächst ist der schlechte Ernährungszustand bei Patienten mit Plasmozytom oder Makroglobulinämie für die H y p o - l i p i d ä m i e verantwortlich gemacht worden.Das ist sicher nur in Einzelfällen zutreffend.Nicht ganz selten findet man im Anfang derartiger Erkrankungen bei schon ausgebildeten Lipid- und Paraproteinämiewerten noch einen guten Ernährungszustand.Als Beispiel dürfen wir auf unsere eigene Beobachtung verweisen.Selbstverständlich müssen Erkrankungen der Leber (Lebercirrhose) und der Schilddrüse (Myxödem) ebenso ausgeschlossen werden,wie das zufällige Vorliegen eines Diabetes mellitus.
Kompliziert sind die Verhältnisse zwischen Plasmozytom und Niere.Wir denken hier an die Plasmozytomniere und ihr nephrotisches Syndrom. Unser eigener Fall spricht aber gegen die generelle Bedeutung derartiger Zusammenhänge,ebenso die Fälle von FRAME und LENNARD-JONES.

Wenn wir zusammenfassend all die mannigfaltigen Bilder und Symptomenkombinationen beim Plasmozytom mit dem Auftreten einer h y p e r-, n o r m o- und schließlich h y p o - lipidämie bedenken,so scheint uns die Vielfalt der klinischen Bilder eine S p i e l a r t des Plasmozytoms selbst zu sein. Je nach dem Grad und der Schwere des Plasmozytoms kann diese Tumorzelle ein mehr oder minder von der Norm abweichendes Protein oder Paraprotein sezernieren.Diese Vorstellung wird dadurch erleichtert,daß KNEDEL und auch PUTNAM neuerdings nachgewiesen haben,daß die verschiedenen elektrophoretischen Paraproteinfraktionen Spielarten eines unterschiedlich abweichenden gamma-Globulins sind. Wir glauben uns damit mit FRAME,LENNARD-JONES und HOLLAN in guter Übereinstimmung,wenn wir die primäre Schädigung in die Plasmozytomzelle verlegen.Diese ist je nach ihrer Abartigkeit in der Lage,pathologische Proteinfraktionen zu bilden,so das gamma-Paraprotein,den BENCE-JONESschen Eiweißkörper,das Paramyloid und i n s e l t e n e n

F ä l l e n o f f e n s i c h t l i c h s o g a r L i p o p r o -
t e i d f r a k t i o n e n.

Diese Vorstellung scheint uns der Mannigfaltigkeit der klinischen Plasmozytombilder am ehesten gerecht zu werden und so eine fruchtbare Arbeitshypothese zu sein.

... ...

VI. DIFFERENTIALDIAGNOSE DES PLASMOZYTOMS

Das elektrophoretische Serumproteindiagramm des Plasmozytoms mit auffallender,isolierter Vermehrung einer einzelnen Globulinfraktion ist in der Gegenwart sehr gut bekannt.Ihre Anwesenheit muß gerade bei klinisch unklaren Erkrankungen eine diagnostische Berücksichtigung finden.Es gibt eine ganze Reihe von Krankheiten,die zwar ein nicht dem Plasmozytom identisches Serumproteinbild zeigen,die aber jedoch eine sehr große Ähnlichkeit mit ihm haben können.Dies bezieht sich auf sehr heterogene Erkrankungen,welche nur die Dysproteinämie und eine mehr oder weniger auffallende Vermehrung der Retikulumzellen gemeinsam haben.Sie können voneinander differenziert werden durch die Durchführung von relativ einfachen klinischen oder histologischen Untersuchungen,was nicht nur von theoretischer,sondern auch von praktischer und therapeutischer Bedeutung ist.
Wir nehmen hier auf diejenigen krankhaften Zustände Rücksicht,welche mit einem gamma-plasmozytom-ähnlichen Serumproteindiagramm einhergehen. Die differentialdiagnostischen Erwägungen müssen sich auf folgende Erkrankungen erstrecken:Makroglobulinämie von WALDENSTRÖM,Lymphoretikulose,Lymphosarkom,Retothelsarkom,BRILL-SYMMERSsche Erkrankung,Akute myeloise Leukämie,Chronische lymphatische Leukämie,Athrophische Lebercirrhose,Bronchiektasien mit Amyloidose und ulcerierende Endokarditis. All diese Erkrankungen,so verschieden sie auch voneinander sind,gehen mit einer starken Dysproteinämie einher und müssen deshalb von Plasmozytom differenziert werden.Diese Reihe vervollständigt keineswegs die Liste von den Krankheiten,die mit einer solchen Dysproteinämie auftreten können,so wie zum Beispiel:Carcinome,Tuberkulose,Kollagenerkrankungen, Lymphogranulomatose,Kryoglobulinämie und Purpura hyperglobulinämica von WALDENSTRÖM.

Die Makroglobulinämie von WALDENSTRÖM zeigt in der Regel den elektrophoretischen Kurventyp des Plasmozytoms,also den bereits ausfürlich besprochenen M-Gradienten mit seiner außerordentlich hohen,engbasigen, schmalen und spitzen Zacke. - Breitbasige,asymmetrische und abgerundete Kurven können das Plasmozytom fast immer auschliessen.Dieser Kurventyp der sogenannten heterogenen Proteinvermehrungen bezieht sich auf die Vermehrung von mehreren Unterfraktionen innerhalb der elektrophoretisch

gleichförmigwandernden Proteinfraktion und wird bei verschiedenen Krankheiten gesehen.
Keine große differentialdiagnostische Bedeutung ist dem Gesamtproteinwert beizumessen,seitdem viele Fälle mit deutlicher und auffallender Dysproteinämie in Assoziation mit Hyperproteinämie gesehen wurden. Extreme Grade allerdings (mehr als 12g%)sind fast nur beim Plasmozytom, bei den Retikulosen und bei der Makroglobulinämie von WALDENSTRÖM gesehen worden.
Neben der differentialdiagnostischen Möglichkeit auf Grund des Elektrophoresediagramms,kann jede andere Erkrankung von Plasmozytom unterschieden werden auf Grund der

k l i n i s c h e n und der h ä m a t o l o g i s c h e n Befunde:
Das Hauptmerkmal des Plasmozytoms ist der deutliche Befall des Knochenmarks (Sternalpunktion) mit Vermehrung von typischen Plasmazellen oder von Plasmazellen mit atypischer neoplastischer Struktur.Es sind die sogenannten Plasmozytomzellen.Zellwerte über 30% und viel höher sind die Regel.

R ö n t g e n o l o g i s c h : zeigen sich beim Plasmozytom multiple Destruktionsherde des Skelettssystems mit Bevorzugung der Wirbelsäule, der Schädelkalotte,der Rippen,des Sternums und der proximalen Teile von Femur und Humerus.Wenn nur osteoporotische Veränderungen vorhanden sind,muß die Knochenmarkspunktion die endgültige Diagnose erbringen.

In Fällen von seltenen i s o l i e r t e n Plasmozytomen,welche keine Veränderungen der Serumproteine verursachen,kann nur die direkte Organpunktion oder dessen Biopsie mit cytologischer Untersuchung die Diagnose sichern.

Verglichen mit den bereits erwähnten Kardinalmerkmalen ist die Bedeutung von anderen Manifestationen beim multiplen Plasmozytom sehr gering,da die Leber,die Milz und die Lymphknoten nur sehr selten vergrößert sind.

BENCE-JONES-Proteinurie kommt in nur 40 bis 50% der Fälle zur Beobachtung.Dieser Befund ist nicht streng spezifisch für Plasmozytom, seitdem er auch bei chronischer Lymphadenose und bei der Makroglobulinämie von WALDENSTRÖM nachgewiesen wurde.

D a s t y p i s c h e P l a s m o z y t o m b i l d mit Vermehrung von Plasmozytomzellen im Sternalpunktat und die Anwesenheit von multiplen Knochendestruktionen,zusammen mit der charakteristischen und

typischen Elektrophoresekurve wird von keiner anderen Erkrankung imitiert. Diese Symptomenkombination weist ausdrücklich auf das Plasmozytom hin, auch wenn der Gesamtproteinwert normal oder sogar erniedrigt ist.

Die M a k r o g l o b u l i n ä m i e von WALDENSTRÖM ist die einzige Erkrankung, die konstant zu denselben Veränderungen im Serumproteinspektrum führt. Sie zeigt aber im Knochenmark Proliferation von lymphoiden Elementen und führt fast n i e zu Knochendestruktionen. Die Osteoporose ist bei ihr die Regel. Auch der Beweis der vermehrten Makroglobuline, der nur durch die Ultracentrifugation erbracht wird, kann die endgültige Unterscheidung von Plasmozytom bringen.

Die R e t i k u l o s e kann ohne oder mit leichten oder manchmal mit starken Dysproteinämien einhergehen. Homogene Proteinvermehrungen sind aber eine Seltenheit. Hier fehlt auf jeden Fall das typische Plasmozytom-Knochenmark und nur bei einer vorwiegend plasmacellulären Retikulose könnte man von einer ziemlichen Ähnlichkeit reden. Bei der Retikulose ist ein eindeutiger Befall der Knochen sehr selten. Im Vordergrund steht eine Vergrößerung der Lymphknoten, der Milz und der Leber. Eine eindeutige Diagnose kann jedoch nur durch den histologischen Befund, seltener durch die Sternalpunktion endgültig gestellt werden.

Beim R e t o t h e l s a r k o m, beim L y m p h o s a r k o m, bei der BRILL-SYMMERSschen-Erkrankung und bei der L y m p h o g r a n u l o m a t o s e ist eine starke Dysproteinämie sehr selten und in der Regel werden hierbei weite und asymmetrische Elektrophoresekurven gesehen. Hierbei ist auch nie ein Plasmozytom-Knochenmark zu sehen und die seltenen Knochenveränderungen sind in der Regel solitär. Hier gibt es auch Vergrößerungen der Lymphknoten, der Milz und der Leber und eine endgültige Diagnose kann nur durch den histologischen oder cytologischen Befund gestellt werden.

Die L e u k ä m i e n werden gewöhnlich durch das Blutbild und durch das Sternalpunktat von Plasmozytom unterschieden. Nur manchmal treten sie mit starker Dysproteinämie auf. Die Dysproteinämie ist eher bei der akuten Myelose und bei den aleukämischen Lymphadenosen zu sehen. Bei den chronischen Myelosen ist sie nämlich außerordentlich selten.

Die L e b e r c i r r h o s e n führen oft zu geringen und manchmal zu

hohen Dysproteinämien,bilden aber in der Regel eine heterogene gamma-Globulinvermehrung.Die reaktive Vermehrung der retikulären Plasmazellen im Sternalmark ist in der Regel nur von einem mäßigen Grad mit Plasmazellwerten unter 10 bis 15%.Keine Plasmozytomzellen.Auf seltene Formen mit hohen Plasmazellwerten ohne Zeichen der Atypie haben wir bereits hingewiesen.

C h r o n i s c h e I n f e k t i o n e n, T u m o r e n, und c h r o n i s c h--r h e u m a t i s c h e E r k r a n k u n g e n können zu einer reaktiven Plasmazellvermehrung von etwa 5 bis 10 bis 15% aber selten zu schweren Dysproteinämien führen.Eine Unterscheidung von Plasmozytom wird auf Grund der Anamnese,der somatischen Befunde,der Therapiewirkung und des Krankheitsverlaufes möglich.Da das Plasmozytom sich sehr oft hinter rheumatischen Beschwerden versteckt,ist seine Unterscheidung von Rheumatismus nicht immer ganz einfach.

Sehr selten versteckt sich ein Plasmozytom hinter dem Bild einer schweren und chronischen h ä m o r r h a g i s c h e n D i a t h e s e. Meistens treten die bekannten Plasmozytomblutungen aber erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf,so daß ihre Differenzierung allein durch das sich bietende,reife klinische Bild keine so ernsten Schwierigkeiten macht.Wie wir im Kapitel IX sehen werden,kann es aber doch vorkommen,daß ein Plasmozytom (in unserem Fall ein aleukämisches gamma-Plasmozytom)sich jahrelang n u r durch eine schwere Purpura manifestiert. Dann muß das Plasmozytom von all denjenigen Krankheitszuständen differenziert werden,bei denen eine chronische hämorrhagische Diathese unter gleichzeitigem Bestehen einer Hyperglobulinämie oder einer Dys- oder Paraproteinämie auftreten kann.Diese sind:die Purpura hyperglobulinämica von WALDENSTRÖM,welche aber eine ausgesprochene Vermehrung von heterogenen gamma-Globulinen aufweist und in ihrem Blutungstyp n u r auf die unteren Extremitäten beschränkt bleibt.Die Purpura kryoglobulinämica läßt sich schon allein durch ihre kälteabhängige Symptomatologie gut abtrennen.
Differentialdiagnostisch kommen Purpuraschübe bei Dysproteinämien,bedingt durch Lebercirrhose,Leukämien (besonders lymphatische) und konsumierende Krankheiten,wie Neoplasien,in Betracht; die Purpura Schönlein-Henoch läßt sich im allgemeinen ohne weiteres klinisch abgrenzen.

... ...

VII. VERLAUF UND PROGNOSE DES PLASMOZYTOMS

Der Verlauf des Plasmozytoms ist unbarmherzig und allmählich abfallend!

Die L e b e n s e r w a r t u n g nach D i a g n o s e s t e l l u n g schwankt zwischen 1 Woche und 8 Jahren (BAYRD und HECK; ADAMS et al.; GESCHICKTER und COPELAND).Vorübergehende länderdauernde Stillstände und sogar ganz seltene Spontanremissionen kommen nach BEYER vor. Fälle sind beschrieben worden von Patienten,die nach Entdeckung eines sichtbaren und einzigen Plasmozytom-Herdes bis zu 13 Jahren gelebt haben. Nach SAPHIR (auch SNAPPER) könnte es sich dabei um extramedulläre Plasmozytome gehandelt haben. Es ist überraschend,in welchem Ausmaß das Skelett durch den Tumor befallen werden kann,ohne daß es zu einer Ausstreuung in die Blutbahn kommt oder zu Infiltraten der Weichteile. Nach COLOMBO sind vereinzelte Spontanremissionen möglich.Den meisten Fällen geht eine ziemlich lange,vielleicht j a h r e l a n g e L a t e n s z e i t voraus (ANNAMUNTHODE und auch HEILMEYER).Die allerlängste Latenszeit ist nach Meinung von SPILLER und REVETAS beim diffusen Plasmozytom zu beobachten.Diese Autoren halten mit APITZ die diffuse Verlaufsform,also das aleukämische Plasmozytom, für das "Vorstadium" der tumorösen Erkrankung.Die gewöhnliche Dauer der Symptome, bevor die Patienten die Klinik aufsuchen, betrug nach BAYRD und HECK 8 Monate.
Die leukämischen Plasmozytome,nach einigen Autoren:dia akuten Plasmozytome, sind in der Regel plötzliche Manifestationen eines bei genauester Anamnese viel länger schon erkennbaren Leidens (HEILMEYER;GESCHICKTER und COPELAND).Sie führen in der kürzesten Zeit zum Tode.

Die erhöhte Infektanfälligkeit,durch die Paraproteinämie bedingt,führt sehr oft zu schweren Pneumonien.Der zehrende progressive Verlauf des Plasmozytoms endet in einer Kachexie. Blutungen,Infekte,Urämie und Coma (paraproteinämisches Coma nach WUHRMANN und WUNDERLY) beherrschen das finale Plasmozytombild.
Demgegenüber ist die Prognose des extramedullären solitären Plasmozytoms, um so günstiger,je früher die Diagnose gestellt und die operative Exstirpation mit anschließender Nachbestrahlung durchgeführt wird.Hierbei sind völlige Heilungen oder jahrelange beschwerdefreie Intervalle beobachtet worden.Was die Plasmozytome des Gastro-Intestinal-Traktes vor allem die

des Magens anbelangt,so ist allerdings die Prognose nur mit der größten Vorsicht zu stellen.Sie sind nämlich durch ihre ausgeprägte Bösartigkeit bekannt.
Interessant ist,nach Mitteilungen von BAYRD und HECK,daß sie der Elektrophorese oder der BENCE-JONES-Proteinurie gar keine prognostische Bedeutung geben konnten.Für sie ist nur die klinische Verlaufsform (diffuses,multiples,leukämisches,solitäres Plasmozytom) prognostisch verwertbar.

... ...

VIII. THERAPIE DES PLASMOZYTOMS

Bis vor einigen Jahren war ein spezifisches Heilmittel gegen das Plasmozytom noch unbekannt.Die Röntgenstrahlen zeitigten nicht diejenige Erfolge,die man bei anderen Geschwülsten des Knochens sieht.Das Plasmozytom ist verhältnismäßig strahlenresistent.In einzelnen Fällen wirken Röntgenbestrahlungen schmerzlindernd,im übrigen wird jedoch kaum eine Befundbesserung durch sie erzielt.Auch die Behandlung mit radioaktivem Phosphor (P_{32}) erwies sich als wirkungslos(BAYRD u.HECK). Es war daher ein Fortschritt als SNAPPER und Mitarbeiter zuerst 1946 über gute Behandlungserfolge mit Stilbamidin und Pentamidin beim Plasmozytom berichteten.Diese Stoffe waren während des Krieges als Wundantiseptika bekannt geworden(COHN et al.;THROWER und VALENTINE; McINDOE;TILLEY;MORLEY und BENTLEY). Der erste Bericht SNAPPERS über die Behandlungserfolge bei 35 Plasmozytomkranken war ermutigend.Die erzielte Schmerzlinderung betrug 80% und einige Patienten konnten seine klinik gehend verlassen.Sogar bei einem Gepäckträger erlebte er ein dreijähriges schmerzloses Intervall.Sehr schnell gehörten diese zwei Mittel zur Therapie der Wahl.Genau so schnell aber häuften sich ungünstige Berichte aus anderen Kliniken über die erzielten Ergebnisse. Innerhalb eines Jahres kam es bei den meisten Patienten zu einem akzentuierten Rezidiv,welches sich durch Stilbamidin oder Pentamidin nicht mehr beherrschen ließ,so daß der Tod im Laufe des zweiten Jahres auftrat.Obwohl SNAPPER und COPAC experimentell feststellten,daß die genannten Mittel eine Mitosehemmung bewirken,wurden die Mitteilungen über günstige Therapieergebnisse immer spärlicher.Stilbamidin und Pentamidin werden zwar heute noch hier und da verwendet aber eine echte oder ausreichende cytostatische Wirkung wird nicht mehr angenommen ALWALL;SCHULTE und LINGS;HORSTER; und MARKHOFF bedienten sich des Spindelgiftes U r e t h a n, welches eine spezifische Zellteilungshemmung in der Metaphase bewirkt.ALWALL hat dabei in einem Fall eine Normalisierung der Blutsenkung und des Albumin-Globulin-Verhältnisses im Blutserum,einen Rückgang der Plasmozytomzellen im Knochenmark und eine Besserung der Anämie gesehen.HEILMEYER konnte nach einer erfolglosen Pentamidinkur durch Urethan eine Besserung für einige Monate bei einem Patienten beobachten.

C o r t i s o n p r ä p a r a t e, welche anfangs verabreicht wurden um

die toxischen Nebenwirkungen der Cytostatika abzuschwächen oder aufzuheben,kamen mehr und mehr in den Vordergrund der therapeutischen Bemühungen.Sogar bei Patienten in agonalen Stadien sah man nach Cortison (Decortin,Prednison,etc)in mittelhohen Dosen gegeben,eine große Linderung der Schmerzen.Die Maximaldosen,die von verschiedenen Autoren auch empfohlen wurden (HEILMEYER) brachten aber die große Gefahr von massiven Pneumonien und Infekten aller Art mit sich.Diese Nebenerscheinungen zu beherrschen,war kaum möglich.

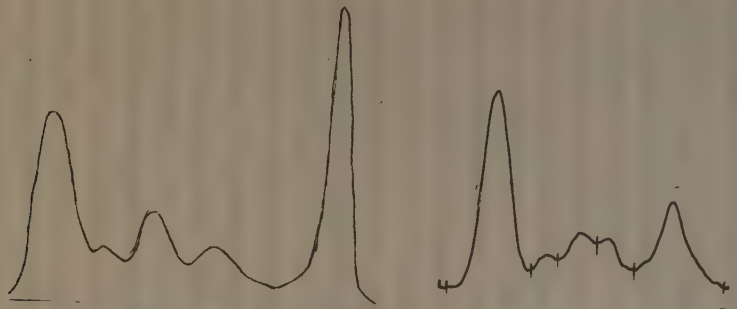
Neben dem Urethan und in Kombination mit Cortisonpräparaten kam in letzter Zeit die Behandlung mit Stickstoff-Lost in Betracht .MOESCHLIN berichtet sehr Gutes darüber. Das E n d o x a n zeigte die geringsten Nebenwirkungen und wird alleine oder in Kombination mit Cortison ausgezeichnet vertragen (PETRIDES, BOCK).

In Anlehnung an BAYRD und HECK,welche Erfolge nach Applikation von C a l c i u m beobachteten,wird heute das V i g a n t o l als Kombinationstherapie mit Prednison,evtl.Endoxan,Roborantien und mittleren Frischbluttransfusionen gegeben.

VULLERS und THEDERING verwendeten bei sechs Plasmozytomfällen mittelhohe Prednisondosen (15-25mg täglich),anabole Substanzen und Vigantol. Die Höhe der Vigantoldosierung richtete sich nach dem SULKOWITSCH-Test im Urin (siehe Photo),wobei sie beim Positivwerden desselben die vierwöchentlichen Dosen erniedrigten,und umgekehrt beim negativen Ausfall erhöhten.Auf diese Weise konnten sie die Calciumbilanz unter Kontrolle halten und den Gefahren einer Hypercalcurie oder einer Verschlimmerung der Osteoporose entgegenwirken.Die H a u p t k r i t e r i e n für die Wirkung einer solchen Therapie erblicken sie zuallererst in der "Beseitigung der Schmerzen und in der Normalisierung des Blutbildes (Hämoglobinanstieg!)" und dann erst in dem Rückgang der Blutsenkung und der Normalisierung der Elektrophoresediagramme.Bei all ihren Fällen lief eine Besserung des Blutbildes parallel mit der Besserung des Allgemeinbefindens,ganz gleich ob die Blutsenkung stark beschleunigt blieb oder nicht.Erst nach dem Hämoglobinanstieg haben sie die Prednisondosis auf ein Erhaltungsquantum reduziert.Sie beobachteten bei einem Patienten (Fall Rö.) völlige Beschwerdefreiheit und ein Konstantbleiben der erzielten guten Effekte während zwei Jahren.Die Photos "Fall Rö" sind ein Beispiel für die gute Wirkung der Prednison,Vigantol und Anabolikabehandlung.

Den anderen so behandelten Patienten konnte auf diese Weise für mehrere Monate geholfen werden.Bei drei Patienten ging die BENCE-JONES-Proteinurie zurück.Unterstützung dieser Prednison,Vigantol und Anabolikatherapie durch Bluttransfusionen,Eisenpräparate,Klimakuren und Einzelröntgenbestrahlungen sowie auch durch die Kombination mit Endoxan (i.v.bis 10g dann Übergang auf orale Erhaltungsdosis:50mg täglich) wird von den meisten Autoren empfohlen.Stützkorsetts lassen sich wegen der Beschwerden von seiten der Wirbelsäule sehr gut anwenden und werden bei individueller Anpassung leidlich ertragen.
Die anderen Elektrophoresekurven (siehe Photos),die -wie beim Fall Röebenfalls der Veranschaulichung der therapeutischen Kombinationen bzw. der dadurch erzielten Effekte dienen,sind mir von THEDERING zur Verfügung gestellt worden.Sie gehören einem Plasmozytomträger (Fall Gü.M), der nach Verifizierung der Diagnose im Mai vorigen Jahres heute noch seinem Beruf nachgeht. Anfänglich verabreichten wir ihm die beim Fall Rö.angegebene Medikation,also Prednison,Vigantol und Anabolika.Das Allgemeinbefinden und die Anämie besserten sich zusehends,auch die Knochenschmerzen wurden tragbar.Die Elektrophorese blieb unter dieser Behandlung,im Gegensatz zum Fall Rö.,unverändert und die Blutsenkungsreaktion war immer noch stark beschleunigt.Vor einigen Wochen erlitt dieser Patient einen Sturz,bei dem er sich eine Fraktur eines Wirbelkörpers zuzog.Dies zwang uns dazu,die Prednisontherapie abzusetzen und eine Verabreichung von Endoxan vorzunehmen.Es soll hier vermerkt werden, daß e r s t unter Endoxan sich auch noch,wie aus dem Photo ersichtlich, die Elektrophorese und die Blutsenkungsreaktion besserten.Diese und auch andere Beobachtungen ähnlicher Art ermutigen uns zu der Anwendung einer kombinierten Prednison- und Endoxantherapie, wie sie erstmals von PETRIDES und von BOCK vorgeschlagen wurde.

Ferner kommen neben den obengenannten Behandlungsmethoden chirurgische Eingriffe in Frage,allerdings nur um örtliche Komplikationen,wie Kompression des Rückenmarkes oder der Nervenwurzeln,zu beseitigen.Schon THOMAS berichtete 1902 über 2 Heilungen einer durch Plasmozytom bedingten Paraplegie durch Laminektomie.In letzter Zeit ist jedoch kaum zu einer Operativen Behandlung des Plasmozytoms gekommen.Abgesehen von den extramedullären Plasmozytomen,welche beim isolierten Vorkommen doch chirurgisch zugänglich sind,wird eine Operation Plasmozytomkranker allein durch den schlechten Allgemeinzustand,durch die latente Blutungsneigung, Infektanfälligkeit,Anämie,etc.verhindert. BATTS erlebte zwei Todesfälle nach Laminektomie.



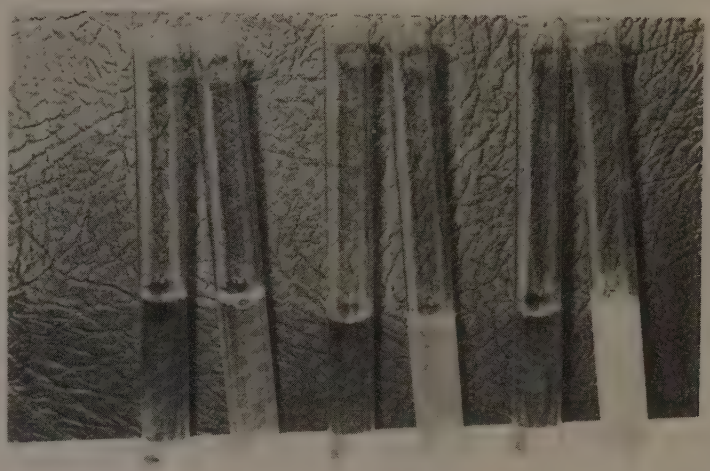
Beim Behandlungsbeginn — 6 Monate später

Fall Gü.M.

Mai 1962	Februar 1963 (nach Endoxan!)
Beginn der Beschwerden	.....
BSG 130/156mm(W) Hb 10,0g	BSG 10/25mm(W) Hb 14,1g!
Leukocyten 9 875	Leukocyten 4 105
Erythrocyten 3,3 Mill.	Erythrocyten 3,9 Mill.

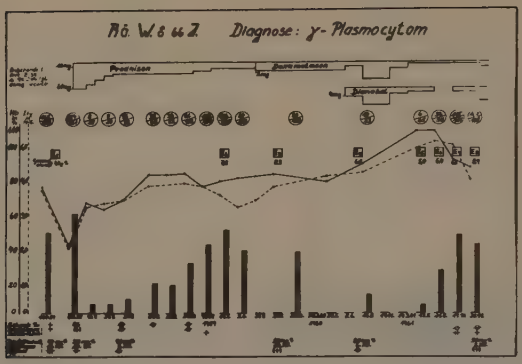
T h e r a p i e: Prednison 15-25mg tgl.-Primobolan 4-6 Tabl.tgl. (Absetzen wegen Fraktur eines Wirbelkörpers nach Sturz). Vigantol vierwöchentlich:Dosierung unter SULKOWITSCH--kontrolle (siehe unten).
E n d o x a n vorsichtig aufsteigend unter Blutbildkontrolle. 100 bis 200mg i.v.tgl.(Nach Verabreichung einer Gesamtdosis von 8 bis 10g i.v. Übergang auf orale Erhaltungsdosis von 50mg tgl.

Kontrolle der Vigantolmedikation durch SULKOWITSCH-Test im Urin:



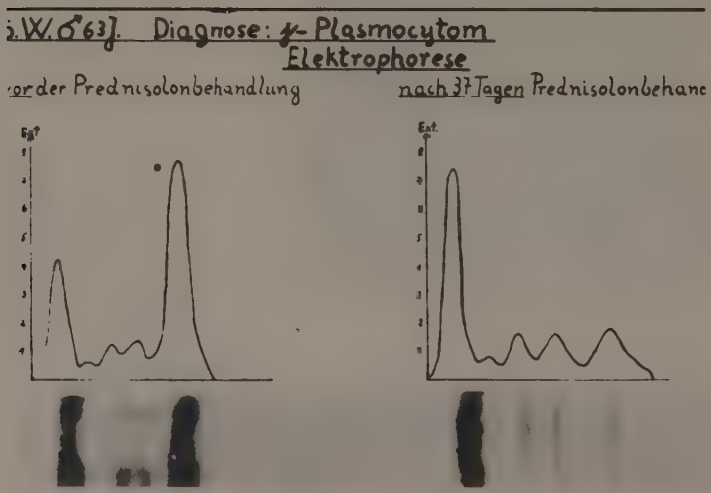
SULKOWITSCH-Test: Eine Lösung von 5g Ammoniumoxalat, 5g Oxalsäure und 10g Eisessig in 300ccm destilliertem Wasser mit gleichen Teilen Mischharn vermengen. Die hierbei auftretende Trübung von Calciumoxalat wird nach 3 Min. beurteilt.

P h o t o: bei normaler Kalkausscheidung ist die Trübung mittelstark (4. Röhrchen von links. Links davon bei jedem Röhrchen Normalurin zum Vergleich). Bei verminderter Kalkausscheidung ist die Trübung schwach bis fehlend (2. Röhrchen von links).
Letztes Röhrchen rechts: Hypercalcurie!



G a m m a P l a s m o z y t o m

Photos Fall Rö. Blut- eiweißchemische Veränderungen nach der Therapie mit Prednison, Anabolika und Vigantol. (Einzelheiten aus dem Text zu entnehmen).



Wenn auch all diese Behandlungsmethoden keine Heilung des Plasmozytoms herbeiführen,so kann man doch den Plasmozytomkranken durch die Linderung der Schmerzen und die Besserung des Allgemeinbefindens ihr schweres Los erleichtern.Die Streckenbeobachtung der Ergebnisse ist immer noch zu kurz,um Wesentliches über die eventuelle Verlängerung des Lebens durch die Therapie aussagen zu können.So vereinzelt die Beschreibungen von langjährigen Stillständen auch sind,so oft hört man auch von entsprechenden Fehlschlägen.

Allen Patienten wird eine strikte Vermeidung von schwerer körperlicher Arbeit wegen der Gefahr von Spontanfrakturen geraten.Zur Verhütung von Infekten,zu denen die Plasmozytompatienten sehr stark neigen,wird ihnen eine gute Pflege im Sinne von hygienischen Maßnahmen empfohlen.

... ...

- - - - - - - - - - - - - - - - - - -

IX. PLASMOZYTOM-HÄMORRHAGISCHE DIATHESE-HYPERLIPIDÄMIE und XANTHOMATOSE "anhand eines eigenen Falles"

Die ausführliche Darstellung,die wir vom "heutigen Bild des Plasmozytoms" in den vorangegangenen Kapiteln anhand der Literaturstudien zu Papier gebracht haben,ist von uns als Rahmen gedacht worden für die Vorstellung und Beschreibung eines eigenen,gesicherten Falles von gamma-Plasmozytom, welcher wegen seiner ungewöhnlich langen Verlaufsform und seiner gleichzeitigen Kombination mit hämorrhagischer Diathese,Hyperlipidämie und Xanthomatose ein so seltener wie interessanter Fund zu sein scheint.

Wir erinnern hier nocheinmal daran,daß zuerst WALDENSTRÖM im Jahre 1952 den Fall einer Plasmozytomträgerin beschrieb,bei dem gleichzeitig eine Hyperlipidämie gefunden wurde.HOLLAN machte sechs Jahre später eine ähnliche Beobachtung.Keiner von diesen beiden Autoren konnte jedoch das gleichzeitige Bestehen einer Xanthomatose feststellen.Ein solcher Befund ist uns erst durch die Veröffentlichungen von LENNARD-JONES (1957) und FRAME (1960) bekannt geworden.Diese zwei Fälle wurden bereits im Kapitel V referiert.Dank persönlicher Mitteilungen,die wir vor ein paar Wochen aus der Hand der letztgenannten Autoren erhielten,sind wir darüber unterrichtet worden,daß bei ihnen in den letzten Jahren keine weiteren "fettstoffwechselgestörten" Plasmozytome zur Beobachtung gelangten. Auch im Schrifttum ist dergleichen mehr nicht bekannt.

Über einen Fall von Plasmozytom,Hyperlipidämie und Xanthomatose,bei dem auch noch -wie bei unserem Fall-eine erhebliche hämorrhagische Diathese vorlag,ist uns erst vor kurzem von Herrn Professor SCHETTLER in einer persönlichen Mitteilung berichtet worden.Er beobachtete 1955 in der BOCKschen Klinik in Marburg eine Frau aus dem Siegerland,bei der neben einem gesicherten und schweren Plasmozytom eine Hyperlipidämie mit ausgeprägter Xanthomatose und einer beträchtlichen hämorrhagischen Diathese bestand.

Somit wäre unser hier zu beschreibender Fall der zweite der durch diese Kombinationsvarianten bekannt ist.

A n a m n e s e

Es handelt sich um einen 38 Jahre alten Mann (Fall G.G.) dessen **Familienanamnese** sowohl in Hinblick auf Blutungsübel wie auch auf Fettstoffwechselerkrankungen unauffällig ist.Sein Vater ist im Kriege gefallen und seine einzige Schwester angeblich von den Russen verschleppt worden.Von seinen näheren Verwandten lebt nur seine jetzt 64jährige Mutter,welche sich nach eigenen Angaben bester Gesundheit erfreut und noch nie ernstlich krank gewesen ist.
Herr G.G. ist verheiratet und hat einen gesunden 11jährigen Jungen.

An Kinderkrankheiten machte der Patient Masern und Keuchhusten und im Alter von 3 Jahren eine Meningitis durch,welche ohne Komplikationen verlief.

Bis zu dem Jahre 1948 einschließlich ist bei dem Patienten anamnestisch nichts zu verzeichnen.Er war immer außerordentlich zufrieden mit seiner Gesundheit und konnte sich sogar mit Erfolg an sportlichen Wettkämpfen (300 Meter-Lauf usw.) beteiligen.Keine Operationen.Keine stationären Krankenhausaufnahmen.Keine Unfälle. Nur ab und zu "saisonbedingte" grippale Infekte,welche immer komplikationslos und ohne ärztliche Hilfe abklangen.

Im Jahre 1949 suchte er wegen eines kleinen Herpes genitalis seinen Hausarzt auf.Die daraufhin durchgeführte Wassermann-Reaktion war positiv,so daß der Patient sich einer Salvarsan-Penicillin-Kur unterziehen musste.Er vertrug die verabreichten Mittel gut und sein Herpes heilte noch während der Kur ab.
Im Laufe des Jahres 1950 und auf Grund der immer noch positiven WaR erfolgten drei weitere Salvarsan-Penicillin-Kuren.Nun kam es am Ende der letzten Kur zu einem leichten Subikterus der Skleren,der jedoch nach zwei Wochen wieder verschwand.Der Patient spürte keine Beschwerden von seiten seiner Leber und klinisch fanden sich sonst keine Zeichen für eine hepatitische Reizung.Eine Kontrolle der WaR wurde Ende 1950 negativ.Weder am Anfang noch am Ende der Behandlung wurde ein Nachweis von Spirochäten erbracht.Eine spezifische Untersuchung des Partners auf Lues wurde damals nicht durchgeführt.

B e g i n n d e r B l t u n g e n : Drei Jahre nach dieser Geschichte,also im Jahre 1953,traten beim G.G.im Anschluß an eine Erkältung ziemlich starke Ischialgien auf,welche ihn zur Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe zwangen.Da physikalische Therapiemassnahmen und leichte Analgetika nur wenig Linderung brachten,griff man damals zu Irgapyrininjektionen zurück,woraufhin auch der Patient beschwerdefrei wurde.Bei der Applikation der letzten Injektion (6 insgesamt) bildete sich am Gesäß links ein riesiges Hämatom,das incidiert werden musste. Nach Abfluß des Hämatoms kam es aus der Incisionswunde zu einer lebensbedrohlichen Blutung,welche erst nach der Verabreichung von 5 Bluttransfusionen sistierte.Der Hämoglobinwert sank bis auf 42% und die Erythrocyten wurden mit 2,1 Millionen gezählt.Ursächlich wurde für die Blutung eine hochgradige Thrombopenie (tiefster Wert 53 000) verantwortlich gemacht.Außer der Bestimmung der Blutungszeit,welche am Anfang mit 10 Minuten stark verlängert war,später aber normal wurde,und einer Wassermann-Reaktionskontrolle,die negativ ausfiel,sind laut Krankenblatt der auswärtigen Klinik keine weiteren Untersuchungen durchgeführt worden.Herr G.G.blieb 9 Wochen lang in stationärer Behandlung und erholte sich nach dem Sistieren der Blutung sehr schnell wieder.Der Hb-Wert stieg auf 80% an und die Thrombocyten auf 160 000.Erythrocytenzahl 3,8 Millionen-.Bei der Entlassung war sein Allgemeinbefinden zufriedenstellend.Ischialgien traten nicht mehr auf.

Nach einem zweijährigen beschwerdefreien Intervall traten bei dem Patienten erstmalig Z a h n f l e i s c h b l u t u n g e n nach dem Zähneputzen auf.Er brachte das mit seinen Zähnen in Verbindung und begab sich deshalb in zahnärztliche Behandlung.Der Zahnarzt konnte lediglich eine stark ausgeprägte Zahncariesbildung feststellen,plombierte 5 Zähne,behandelte das Zahnfleisch lokal (Camille) und verordnete Vitamin C Tabletten,die der Patient regelmäßig und mit ziemlichem Erfolg einnahm.

Wenige Monate später "nach sehr starkem Niessen" kam es zu wiederholten Blutungen aus der Nase,so daß sogar Tamponaden notwendig wurden.Bald darauf entwickelte sich eine Sinusitis maxillaris,die vom Facharzt durch eine Kieferhöhlenspülung behandelt wurde.Dies führte,wie damals bei der Incision des Glutealhämatoms,zu einer starken Hämorrhagie,welche wegen ihres Ausmaßes erneut zu einer stationären Behandlung und zur Verabreichung von insgesamt drei Bluttransfusionen führte.Die Thrombo-

cyten kamen diesmal nur auf 80 000 herunter.Der tiefste Hb-Wert betrug 50% und die Erythrocyten wurden mit 3 Millionen gezählt.Blutungszeit 5 Minuten.Der Patient erholte sich sehr schnell und konnte mit verhältnismäßig guten Blutwerten (Hb 78%;Erythrocyten 3,5 Millionen; Thrombocyten 180 000) nach zwei Wochen entlassen werden.

In den Jahren 1957 und 1958 mussten bei unserem Patienten trotz guter und sorgfältiger Mundpflege Zähne gezogen werden.Jedesmal kam es danach zu starken Blutungen,zur stationären Krankenhausaufnahme und zur Verabreichung von Bluttransfusionen und gerinnungsfördernden Mitteln. Jedesmal kam es aber auch zu einer prompten Erholung der Hämoglobin- und der Erythrocytenwerte.Die Thrombocytenzahlen zeigten damals keine starken Schwankungen und lagen um 150 000 herum.Blutungszeit 4 Minuten und 30 sec.

Im Jahre 1959 verbrachte der Patient seinen Urlaub in den österreichischen Bergen.Er unternahm Wanderungen unter der damals sehr stark scheinenden Sonne und konnte nach wenigen Tagen diffus ausgebreitete petechiale Blutungen an den Armen,Händen,am Gesicht und am Nacken,also an den der Sonne ausgesetzten Stellen beobachten.Die Rückenpartie,auf der sein Rucksack lag,verfärbte sich mit einer bläulichen Farbe.An den Druckstellen des Körpers wie Gürtel,Hosenträger und Kragen sah er auch flohstichartige Blutpünktchen. Nach einer Omnibustour,bei der der Patient seinen Rucksack auf dem Schoß trug,beobachtete er das Auftreten von Hämatomen an beiden Oberschenkeln.
Seit dieser Zeit ist Herrn G.G.ebenfalls aufgefallen,daß er bei jedem kleinen Stoß,ganz gleich an welcher Körperstelle es ist,große und stark ausgeprägte Hämatome bekommt,welche aber nach wenigen Tagen wieder verschwinden.

Es sei hier noch betont,daß der Patient mit Ausnahme der Wochen,die er wegen seiner Blutungen im Krankenhaus verbringen musste,immer arbeitsfähig war.Weder ein Gewichtsverlust, noch irgendwelche Anzeichen von Müdigkeit wurden von ihm gemerkt.

In der zweiten Hälfte des Jahres 1959 musste sich der Zahnarzt zu einer nochmaligen Zahnexstraktion bei Herrn G.entschliessen.Nach vorsorglicher Absprache mit unserer Abteilung wurde eine stationäre Aufnahme zwecks endgültiger Klärung der hämorrhagischen Diathese vereinbart.So kam Herr G.sofort nach der Zahnexstraktion in unsere Behandlung und auch

dieses mal bestand bei ihm eine schwere Hämorrhagie aus der Zahnexstraktionsstelle.Am selben Nachmittag konnten wir durch zwei Bluttransfusionen und Hämostyptica die Blutung beherrschen.
Seit dem Tage dieser Aufnahme,also seit vier Jahren schon,befindet sich der Patient in unserer ständigen Beobachtung.

Physikalische Untersuchung

Der 38jährige, 1.79m große, 80 Kg. schwere und insgesamt kraftig und gut entwickelte Patient befand sich bei der Aufnahme in einem mäßigen Allgemeinen- und guten Ernährungszustand.Haut und Schleimhäute waren von einem gesunden und gutdurchbluteten Kolorit.Vereinzelt am Stamm, sowie auch im Bereich der oberen Extremitäten,fanden sich nicht mehr frische vorwiegend kleinfleckige bis petechiale und in Resorption begriffene Blutungen.RUMPEL-LEEDE und Kneiftest nach JÜRGENS positiv.

Am Schädel keine Besonderheiten,kein Klopfschmerz,keine Einschränkung der Beweglichkeit.
An den Augen waren die Skleren weiß,die Bulbi mittelständig und normal beweglich.Die Pupillen mittelweit,reagierten prompt auf Licht und Convergenz.Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergab keine Anhaltspunkte für eine Gefäßerkrankung.
Nase ohne Befund.
Mund: Am rechten Oberkiefer,frische etwa 1 cm tiefe Zahnexstraktionsstelle,welche bei der Untersuchung bereits durch Coagulumbildung geschlossen war.Gebiß lückenhaft.Zunge nicht belegt.Rachenring frei.

Am Hals und an den Achselhöhlen wurde keine Lymphknotenschwellung festgestellt.
Die Thoraxorgane waren perkutorisch und auskultatorisch unauffällig.
Die Herzaktion war regelmäßig und die Pulsfrequenz betrug in Ruhe 82 Schläge pro Minute.RR 140/80.Atemfrequenz 16/Minute.,

Am Abdomen waren die Leber und die Milz weder vergrößert,noch konsistenzvermehrt oder gar schmerzhaft zu tasten.Keine "defense musculaire".Keine Narben.Keine Varizenbildung.
Nierenlager beiderseits frei.
Äußeres Genitale unauffällig.
Die normalkonfigurierte Wirbelsäule war weder klopf-, noch stauchungsempfindlich.

Fall G.G.

HÄMORRHAGISCHE DIATHESE beim Gamma-PLASMOZYT

KNEIFVERSUCH nach R.JURGENS
-nach 14 Stunden photographiert-

Oberhalb des Hämatoms sind kleine Blutungen nach Kochsalzquaddeln: Kapillarresistenz-Probe nach HESS.

RUMPEL-LEEDE-Test - (deutlich positiv). Rechter Unterarm und rechte Hand: flohstichartige Blutungen. (nach 10 Minuten abgelesen).

Extremitäten und Gelenke frei beweglich und von normaler Konfiguration.Bei der passiven Bewegung der Gelenke kein arthrotisches Reiben, keine schmerzhaften Einschränkungen der Rotation,Supination,Flexion und Extension.
Das gesamte Reflexverhalten zeigte keine pathologischen Befunde.

Z u s a m m e n f a s s e n d läßt sich sagen,daß wir bei der physikalischen Untersuchung außer einem deutlich positiven Kneif- und Rumpel-Leede-Test keinerlei pathologischen Befunde erheben konnten.

Klinische und Laboratoriumsdiagnostik

Unsere labordiagnostischen Bemühungen erstreckten sich zuerst in der Hauptsache auf die Erforschung des Gerinnungssystems unseres Patienten.

Die Thrombocytenzahl betrug 162 000.

Die Retraktionsuntersuchung nach WINTROPE ergab mit 38,5 Vol% eine völlig ausreichende Retraktion des Blutkuchens,so daß uns eine Störung der Thrombozytenfunktion sehr unwahrscheinlich zu sein schien,zumal auch
die Blutungszeit mit 1 Min 47" normal war und weil andererseits die Untersuchungen des Prothrombinkonsumptionstestes und des Thromboplastin-Generationstestes ganz normal verliefen.

Weder bei der Bestimmung der Quickzeit (=18"), noch bei der Prüfung der Blutgerinnungsfaktoren V und VII,welche beide über 100% lagen,liess sich irgendein pathologischer Befund entdecken.

Von den übrigen Untersuchungen möchten wir erwähnen:
Heparin-Toleranz-Test mit 3 Min 30" gering verlängert.

Gerinnungszeit nach LEE-WHITE 5 Min 30" bis maximal 6 Min 15" ,bei wiederholten Untersuchungen im Thermostaten im oberen Grenzbereich der Norm.(Normalwert in unserem Labor 4Min 45" = ± 90").
Rekalzifizierungszeit 100 sec.(Normalwert 80-130sec).

Fibrinogen 380mg% (Normalwert 280-500mg%).

Auf Grund dieser Laborergebnisse konnten wir mit Sicherheit das Vorliegen

einer Hämophilie (hier auch auf Grund der Anamnese) oder einer schweren Störung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren und -vorgänge ausschliessen.

Die bestehende hämorrhagische Diathese stand im krassen Gegensatz zu der ausgesprochenen Normalität unserer o f t wiederholten Bestimmungen. Eine Schädigung der Kapillaren war durch den positiven RUMPEL-LEEDE-Test und durch den Kneiftest nach R. JÜRGENS, sowie auch durch die HESSsche Kapillarresistenz-Probe (: mit einer 1%igen Kochsalzlösung werden kleinste Quaddeln unter d. Haut gespritzt. Beim positiven Ausfall entstehen kleine punktförmige Blutungen) festgestellt worden, jedoch konnten wir keinen Grund für die erhöhte Gefäßdurchlässigkeit finden, so daß wir uns an die anamnestische Tatsache erinnernd, daß der Patient 4 Salvarsan-Penicillin-Kuren hinter sich hatte, und daß außerdem im Anschluß an die letzte Kur sich ein Subikterus der Skleren bildete, die Diagnose in Richtung L e b e r p a r e n c h y m s c h a d e n weiter trieben.

Bei den in dieser Richtung gemachten Untersuchungen fanden wir dann einen Takatawert von 40mg%! ; einen verlängerten Weltmann (8. Röhrchen!), ein deutlich positives Cadmium (++) und Thymol (+) Ergebnis.

D a g e g e n waren die Transaminasen in ihrer Gesamtheit völlig normal (SGOT 24E; SGPT 9E; MDH 94), der Zweifarbstofftest über 100% und die Galaktosebelastung im Normbereich. Auch das Serumbilirubin war mit 0,57 unauffällig und im Urin fanden wir keine krankhafte Vermehrung der Gallenfarbstoffe.

Von den übrigen Untersuchungen möchten wir erwähnen: Blutzucker, nüchtern 65mg% (enzymatische Methode: Normalwerte 40-80mg%) Serumdiastase 32 D.E.

Die Wassermann-Reaktion war einschließlich aller Nebenreaktionen negativ; keine Eigenhemmung.

A u c h k l i n i s c h war für die Annahme eines Leberumbaus kein

G A M M A - P L A S M O Z Y T O M

Elektrophoresen und Zentrifugationkurven

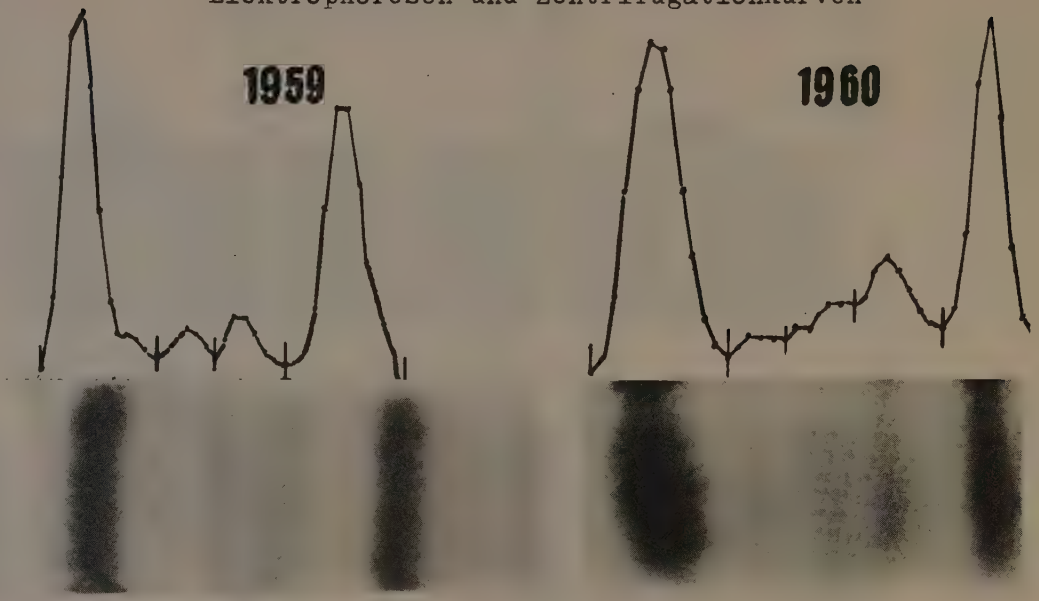


Abb. Fall G.G. 38jähriger Mann. gamma-Plasmozytom
(1960) Albumin 37,3%;alpha-1- 5,8%;alpha-2- 9,8%;
Beta 12,5%; gamma 34,6% (relativ).
Weltmann-Band 8.Röhrchen; Cadmium ++;BSG 53/92mm(W).
Takata 40mg% ; Thymol + .
Gesamteiweiß 8,4 g%

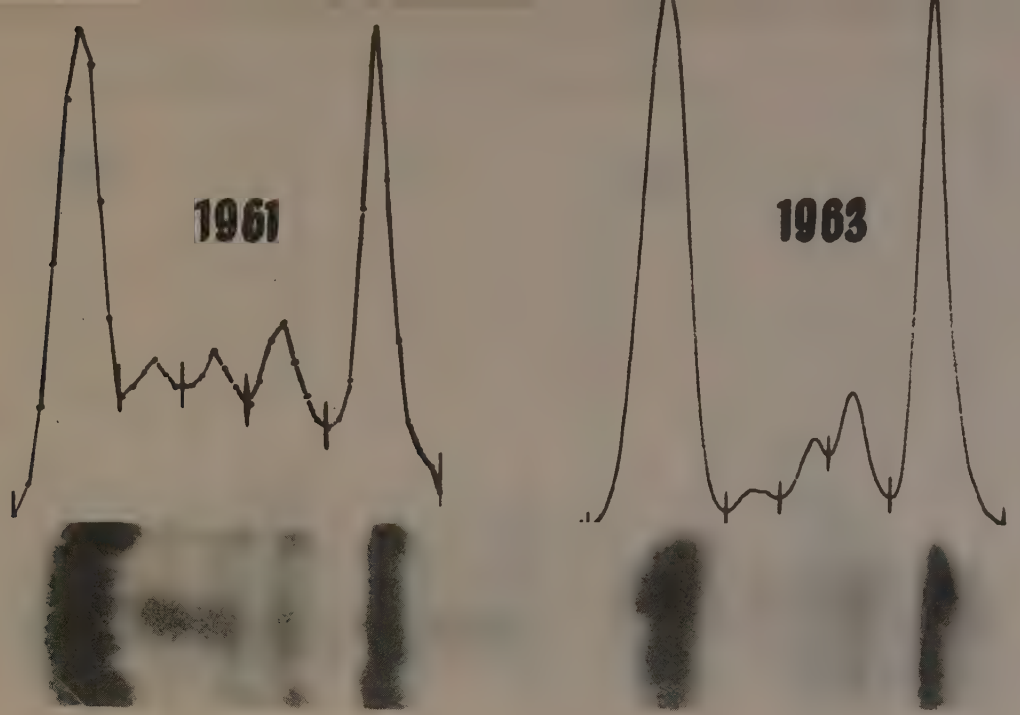
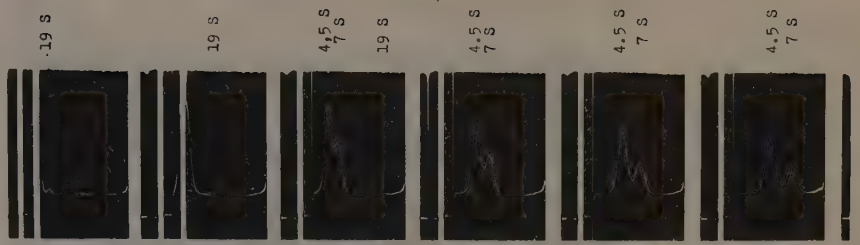


Abb. Fall G.G. 38jähriger Mann. gamma Plasmozytom
(1963) Albumin 46,9%;alpha-1- 2,4%;alpha-2- 7,5%;
Beta 6,8%; gamma 37,4% (relativ).
Weltmann-Band 10.Röhrchen; Cadmium ++; BSG 20/46mm(W)
Takata 40mg% ; Thymol + .
Gesamteiweiß 10,60g%

ULTRACENTRIFUGATION

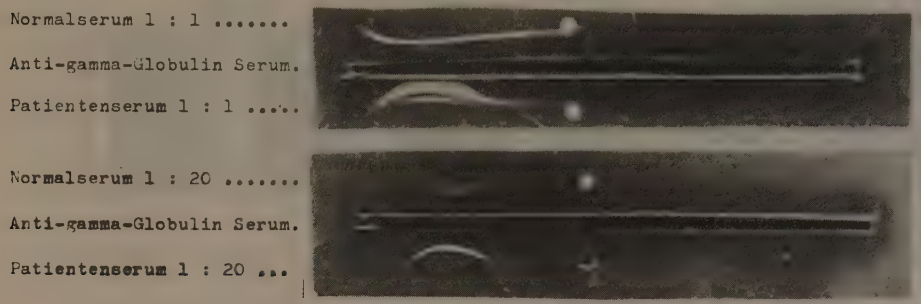


Uppsala 22/11 1960

Gunnar Wallenius

Abb. "ULTRAZENTRIFUGATION : Keine Vermehrung der Makroglobulin-Komponente.Wie aus der Photokopie ersichtlich,beträgt die 19S-Komponente schätzungsweise etwa 3% der Totalproteine. Die 7S-Komponente,die meistens aus Gamma-Globulin besteht scheint vermehrt zu sein,wie auch das Elektrophoresediagramm andeutet.Im Ultrazentrifugediagramm sind keine pathologischen Komponente zu finden.Von dieser Untersuchung geht also hervor, daß keine Makroglobulinämie vorliegt". WALLENIUS (Uppsala).

I M M U N O E L E K T R O P H O R E S E



11.I.1962
(Marburg - Lahn , BEHRINGWERKE)

Abb. "IMMUNOELEKTROPHORESE:Gamma-Makroglobuline (Beta-2-M-Globuline) nicht vermehrt.Es zeigt sich deutlich das Bild eines Gamma-Plasmozytoms.Eine Purpura hyperglobulinämica,für die eine Vermehrung heterogener Gamma-Globuline typisch ist,liegt nicht vor,da es sich hier um eine Vermehrung homogener Gamma-Globuline handelt". SCHULTZE (Marburg)

Anhaltspunkt zu finden.

Die Papierelektrophorese ,die wir dann anfertigten,ergab eine hohe, schmalbasige und sehr spitzverlaufende gamma-Globulinzacke.

Die Elektrophorese-Kurve erinnerte uns sofort an die M-Gradienten beim gamma-Plasmozytom und bei der Makroglobulinämie von WALDENSTRÖM (siehe Abbildungen und die darunter stehenden Fraktionierungen.).

Der uncharakteristische Blutungstyp unseres Patienten war klinisch gesehen "typischer" für eine Makroglobulinämie von WALDENSTRÖM als für ein Plasmozytom,welches in der Regel erst im fortgeschrittenen Stadium eine hämorrhagische Diathese präsentiert.Jedoch wurde die Makroglobulinämie von WALDENSTRÖM sowohl durch

die Ultracentrifugation als auch durch

die Immunoelektrophorese ausgeschlossen.(Siehe Abbildungen.Für diese Untersuchungen sind wir Prof.WALLENIUS in Uppsala und Prof.SCHULTZE in Marburg zu Dank verpflichtet).

D i e P l a s m o z y t o m d i a g n o s e war somit sehr erhärtet. Die Relationskonstellationen des Blut- und Eiweißchemismus entsprachen auch einem Plasmozytom.Wir erinnern noch einmal hier an die obigen, positiven Takata,Cadmium und Thymolreaktionen sowie auch an den verlängerten Weltmann.Dazu kam eine mäßige und normochrome Anämie von einem 70%igen Hämoglobingehalt bei einem Färbeindex von 1,02 und einem normalen Serumeisenwert von 91 gamma%. Auch die

Blutsenkungsreaktion mit 53/92mm (nach Westergren) war deutlich beschleunigt.

Die Erythrocytenzahlen schwankten um 3,5 Millionen, und

das weisse Blutbild ergab bei 4 500 Leukocyten eine

relative Lymphocytose um 46%. Im Urin

keine Albuminurie und keine BENCE-JONES-Proteinurie.

Keine Hypercalcämie (Serumcalcium 10,2mg%) Keine Hypercalcurie.

Sauere und alkalische Phosphatase im Normbereich,ebenso das

anorganische Phosphor. Es sind keine Kryoglobuline gefunden worden!

Wir haben bei dem Patienten sämtliche Knochen des Skeletts gerötgt, ohne daß wir die geringsten Veränderungen im Sinne einer Osteoporose oder einer Herdbildung gesehen hätten.Der äußerst lange und für Plasmozytom ungewöhnlich benigne klinische Verlauf der Erkrankung, welche sich bereits seit 1953,also schon seit 9 Jahren n u r durch eine hämorrhagische Diathese und durch eine ausgesprochene Neigung zur Zahnlosigkeit manifestiert,stand neben des völligen Fehlens von röntgenologischen Knochenbefunden in einem starken Gegensatz zu der elektrophoretischen,eiweiß- und blutchemischen Diagnose eines Plasmozytoms.Deshalb vermochte uns nur das

o b l i g a t p o s i t i v e Knochenmarkspunktat von dem wirklichen Vorliegen eines Plasmozytoms zu überzeugen.Die Photos 1-3 (siehe dort) aus dem Sternalausstrich zeigen reife Plasmozytomzellen,die zu dem benignen Verlauf der Erkrankung durchaus passen.

Knochenmarksbeurteilung

Wie das Übersichtsbild (Photo 1) zeigt,ist das Knochenmark nur mäßig zellreich,lässt aber eine größere Anzahl von Plasmozytomzellen aus der exzentrischen Lage des - Kerns schon erkennen.
Die beiden Detailbilder (Photos 2 und 3) zeigen eine - Gruppe von mehreren reifen Plasmazellen mit nur geringausgeprägten Zeichen der Polymorphie.Auch die Anfärbung des Plasmas und die Kernstruktur sind von gleichartigem Charakter.Zeichen der Unreife lassen sich hier kaum nachweisen.Besonders schön ist das auf Photo 3 zu erkennen. Auf Photo 3 ist eine gewisse Polymorphie der Kerne und der Zellen auffällig.Unten sieht man über einem Jugendlichen eine lymphoide Retikulumzelle.

Anmerkung: bei einer sehr vorsichtig durchgeführten Fettfärbung des Sternalmarkes fanden sich keine Fettropfen in den Plasmazellen.

... ...

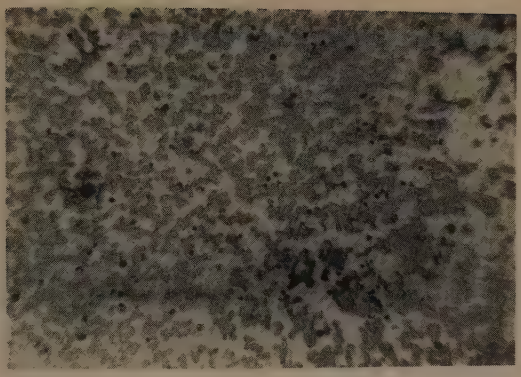


Photo 1

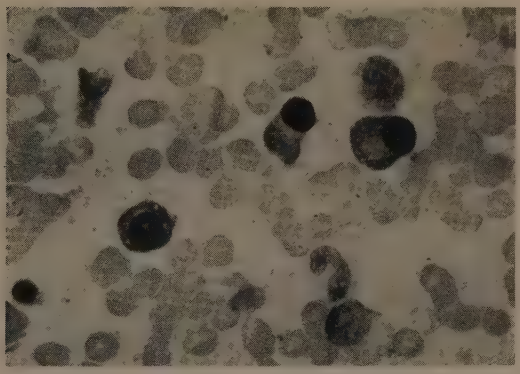


Photo 2

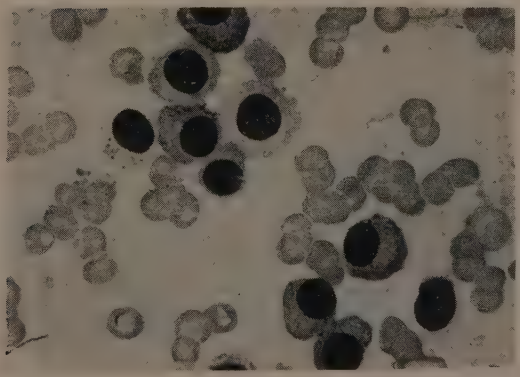


Photo 3

Verlauf der Erkrankung nach der Sicherung der Plasmozytomdiagnose:

Nach dem völligen Sistieren der Hämorrhagie aus der Zahnextraktionsstelle und nach Wiederherstellung seines guten Allgemeinbefindens, verliess Herr G.Anfang 1960 unsere Interne Abteilung und ging erneut seinem Beruf als Inspektor der Bundesbahn nach.Wegen der Symptomarmut des Plasmozytoms haben wir von einer Behandlung -wie im Kapitel VIII besprochen- Abstand genommen.Wir empfahlen ihn allerdings,sich bei uns in regelmäßigen Abständen vorzustellen,was er auch jedes Jahr pünktlich tat.

Während der Jahre 1960 und 1961 blieb das klinische Bild der Erkrankung völlig unverändert.Die Arbeitsfähigkeit und das gute Allgemeinbefinden des Patienten erlitten keine Minderung.Wir kontrollierten jedesmal die Elektrophorese,das Blutbild,die Blutsenkung und die Gerinnungsfaktoren sowie auch die Blutungs- und Gerinnungszeiten,ohne daß irgendeine Änderung der Befunde aufgetreten wäre.

Der Rumpel-Leede-Test und der Kneifversuch blieben immer positiv, dagegen gab der Patient Ende 1961 an,daß seine Blutungen aus den Schleimhäuten des Mundes und der Nase fast aufgehört hätten.Dies führten wir auf die häufige Einnahme von Vitamin C Tabletten zurück.

Auch in dieser Zeit (Ende 1961) fällt unsere Beobachtung von einer P a r a m y l o i d a b l a g e r u n g in den After.Dieses Paramyloid verursacht unserem Patienten Reizerscheinungen (Jucken),welche durch regelmäßige Jodeinpinselungen gebessert werden.Das weisslich-bräunliche Paramyloid wird nach Jodeinpinselung typisch- und charakteristischerweise blau. Die A t y p i e dieser Paramyloid-Lokalisation ist -wenn vorhanden- ziemlich charakteristisch für Plasmozytom (vgl.Seite 31).

Hyperlipidämie und Xanthomatose

Etwa gegen Mitte 1962 stellte sich eine Veränderung in dem Krankheitsbild unseres Patienten ein.Es kam zur Ausprägung von Lid-Xanthelasmen, und auch im Bereich der Handlinien sowie zwischen den Fingern wurden Lipidablagerungen nachgewiesen.Bei der sofort durchgeführten Untersuchung des Serums,welche wir Herrn Professor SCHETTLER,Berlin, verdanken,waren die Gesamtlipide auf 1,2g% erhöht.

Der Gesamtcholesterinwert betrug 360mg%. Dieselben Untersuchungen bei der Mutter des Patienten ergaben normale Werte.

K l i n i s c h konnten wir bei Herrn G. keine hyperlipidämische Manifestation feststellen.Er klagte nicht über stenokardische Beschwerden,zunehmende Müdigkeit,Atemnot oder dergleichen mehr.
Das angefertigte Elektrokardiogramm ergab auch nach Belastung keine pathologischen Veränderungen.Der Blutdruck wurde mit 150/90mm Hg gemessen.
Der Kreislaufregulationstest nach SCHELLONG ergab eine sehr gute Anpassungsfähigkeit an Belastung.Nur beim Stehen schrumpfte die RR-Amplitude beim geringen Pulsfrequenzanstieg im Sinne mäßiger orthostatischer Fehlregulation.
Der Grundumsatz war um etwa 10% erhöht.
Die Radio-Jod-Bestimmung der Schilddrüsenfunktion ist wegen starker Jodeinpinselungen (After-Paramyloid-Reizerscheinungen) nicht zu verwerten.Klinisch sind aber keinerlei Zeichen für eine Hypothyreose vorhanden.

Was die h ä m o r r h a g i s c h e D i a t h e s e anbelangt,so blutet der Patient nur noch,wenn er sich die Zähne sehr stark putzt.
Durch die Hyperlipidämie haben die Blutungszeit mit einem Wert von 52sec. und die Gerinnungszeit mit 3 Min 30 sec eine deutliche Verkürzung erfahren.Dagegen w i r d j e t z t die R e t r a k t i o n des Blutkuchens mit 29Vol% nach MC.FARLAN etwas länger und bereits pathologisch.Die Thrombocytenzahl bewegt sich um 170 000.Die Tests auf Prothrombinkonsumption und auf Thromboplastin-Generation blieben normal,ebenso wie die Faktoren V und VII.

Jetzt, im Monat Februar 1963

Wir haben erneut a l l e Untersuchungen bei unserem Patienten wiederholt.
Mit Ausnahme der Xanthomatose ist der physikalische Befund vom Ende 1959 im Wesentlichen derselbe geblieben.
Dagegen sind jetzt
die Gesamtlipide auf 1,9g% und der
Cholesterinwert auf 424mg% deutlich angestiegen.(Beides Nüchternwerte)
Wie aus den Elektrophoreseabbildungen und den darunter stehenden Fraktionierungen zu sehen ist,haben auch in diesem Jahr die Gamma-Globulin-Fraktion und das Gesamteiweiß eine Vermehrung gegenüber früher

Fall G.G. 38jähriger Mann - HYPERLIPIDAMIE und XANTHOMATOSE beim gamma-PLASMOZYTOM

1962: Gesamtlipidwert:1,2g% ; Gesamtcholesterinwert 360mg%

1963: " " " :1,9g% ; " " " " 424mg%

(beides Nüchternwerte)

aufzuweisen.

Der übrige Blut- und Eiweißchemismus ist unverändert und passt in seiner Gesamtheit zu dem gamma-Plasmozytom.Röntgenologisch sind immer noch keinerlei Veränderungen festzustellen.Das Sternalpunktat,wie aus der Beurteilung zu ersehen ist,bleibt beweisend für die Diagnose.Im Urin immer noch keine BENCE-JONES-Proteinurie,auch nicht urinelektrophoretisch.

In bezug auf die Blutungsneigung ist zu vermerken,daß Herr G.in letzter Zeit nach langen Lauftouren erstmals petechiale Blutungen an den unteren Extremitäten bekommt.

Abschliessende Beurteilung unseres Krankheitsfalles

Unser auffällig gutartig verlaufender Fall eines Gamma-Plasmozytoms ist durch Sternalmarkuntersuchung,Papierelektrophorese,Immunoelektrophorese und durch die Ultracentrifugation des Serums gesichert.

Wir glauben,daß der von uns beigebrachte Fall eines Plasmozytoms mit Hyperlipidämie,Xanthomatose und hämorrhagischer Diathese nicht nur eine interessante Einzelbeobachtung darstellt,sondern darüber hinaus für die Pathogenese der Einzelkrankheitssymptome bei dieser Sonderform des Plasmozytoms Bedeutung hat.

Dieser Fall hat die Besonderheiten,weil er einen äußerst benignen Verlauf aufweist und weil bei ihm die Zeichen der hämorrhagischen Diathese und der Hyperlipidämie nicht die Folge agonaler Krankheitszustände darstellt,sondern weil er auch zeigt,daß es sich hier um die für diese Krankheit eigentümliche Faktoren und Befunde handelt.

Die hämorrhagische Diathese ist gekennzeichnet in erster Linie durch eine erhebliche Störung der Kapillarfunktion.Diese krankhafte Veränderung der Kapillarfunktion ist aber nicht in erster Linie die Folge einer Thrombopenie,denn wir haben schwere Blutungszustände auch gesehen in Zeiten,wo 150 000 Thrombocyten gefunden wurden.Die Retraktion des Blutkuchens war nur zeitweilig gestört und ist in den letzten Monaten schlechter geworden.Die Retraktion von 29Vol% nach MacFARLAN ist bereits pathologisch.Eine derartige Retraktion bei normalen oder subnormalen Thrombocytenwerten ist ungewöhnlich und lässt die Frage aufkommen,ob nicht durch die veränderte Viscosität des Blutplasmas hier die Störung

der Thrombocytenfunktion einsetzt.Man könnte sich denken,daß die Thrombocytenagglomeration und die Fixation der Thrombocyten an der Gefäßwand bei der Blutung gestört ist.Eine Störung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren konnten wir bei unserem Fall nicht nachweisen.

Die Störung des Lipidstoffwechsels bei unserem Plasmozytomfall haben wir als eine selbstständige Spielart dieses Plasmozytoms gedeutet. Es ergab sich kein Anhalt dafür,daß die Lipidstoffwechselstörung eine Komplikation etwa des späten Verlaufes unseres Plasmozytoms ist. Ein Leberschaden lag nicht vor.Die Schilddrüsenfunktion scheint im Sinne des Myxödems zu sprechen.Dieser Befund steht aber im Widerspruch mit den klinischen Erscheinungen.Die Zufuhr von Jod,die der Patient wegen Reizerscheinungen seines Analamyloids vorgenommen hat,ist die Erklärung der niedrigen Radio-Jod-Speicherung. Der Grundumsatz ist normal.Die Wiederholung der Radio-Jod-Stoffwechseluntersuchung findet in einigen Monaten statt.

Es ist reizvoll,sich Gedanken über die Prognose unseres Kranken zu machen.Die Streckenprognose bei unserem Patienten durch das Tumorleiden des Plasmozytoms selber wird günstig sein,so daß wir es nicht für sehr wahrscheinlich halten,daß das Plasmozytom den Ablauf dieser Erkrankung selbst bestimmen wird.Zwei weitere prognostisch bedeutsame Faktoren stehen für die Beurteilung der Prognose bereit.Erstens die Blutungsbereitschaft.Zweifellos können die bei unserem Kranken bisher aufgetretenen und in Zukunft zu erwartenden Blutungen,zum Beispiel nach Zahnextraktionen lebensbedrohlich werden.Bisher konnten wir die Blutungen lokal durch Thrombinschwamm und generell durch Bluttransfusionen beherrschen.Wenn aber die Thrombocytopenie fortschreiten sollte,so ist mit schweren Blutungskomplikationen unter Umständen zu rechnen. Auf der anderen Seite ist die Prognose der Hyperlipidämie zu diskutieren. Hier ist zunächst festzustellen,daß das Ausmaß der Hyperlipidämie von 1962 bis 1963 zugenommen hat.Auf Grund dieses erst kurzfristigen Verlaufes ist noch nicht mit sekundären Gefäßprozessen zu rechnen. Klinisch sind auch hierfür keinerlei Anhaltspunkte gegeben.Darüber hinaus können wir darauf hinweisen,daß im Vergleich zu der Hyperlipidämie allgemein der Grad der Arteriosklerose bei diesen Kranken verhältnismäßig gutartig gewesen ist.Wir wollen aber auf den Fall von LENNARD-JONES hinweisen,der eine hyperlipidämische Koronarerkrankung

mit Myokardinfarkt durchgemacht hat.
Man wird bei unserem Kranken auf Gefäßerkrankungen,auch Koronargefäß-erkrankungen,besonders obacht geben müssen.

Schließlich muß auf die Gefahr von operativen Eingriffen wegen der Blutungsbereitschaft hingewiesen werden.

... ...

- -

X. ZUSAMMENFASSUNG

Auf die medizingeschichtliche Entwicklung des Plasmozytoms wird einleitend eingegangen.

Die verschiedenen Verlaufsformen des medullären und extramedullären Plasmozytoms werden in ihren Wechselbeziehungen dargestellt und schematisch erläutert.

Die Symptomatologie und die Laboratoriumsbefunde werden anhand der Alters- und Geschlechtsverteilung und der allgemeinen klinischen Erscheinungen dargestellt.

Der Plasmozytomschmerz mit den Knochenveränderungen und den dazu gehörigen Röntgenbildern, die normochrome Anämie mit dem histologischen Nachweis der Plasmozytomzellen im Mark,die Blut- und Eiweißchemischen-Befunde sind die wesentliche Trias des üblichen malignen Plasmozytoms.

Auf die Plasmozytomniere,auf die Hypercalcämie,auf das Amyloid und Paramyloid,auf die Herde des Plasmozytoms in Leber,Milz und Lymphknoten, wird ebenso eingegangen wie auf den Augenhintergrund und die Nervensymptome.

Die Wechselbeziehungen zwischen Lebercirrhose und Plasmozytom werden auf Grund von drei Fällen diskutiert bei denen eine Lebercirrhose als Wehrdienstbeschädigung anerkannt war.

In zwei ausführlichen Abschnitten werden die hämorrhagische Diathese und der Fettstoffwechsel beim Plasmozytom ausführlich besprochen und das Weltschrifttum dabei referiert.

Die Differentialdiagnose,Verlauf und Prognose und schliesslich die Therapie des Plasmozytoms schließen sich an.

Es folgt die Beschreibung eines eigenen Falles von gamma-Plasmozytom, der erstmals in der Weltliteratur schon im Frühstadium eine Hyperlipidämie mit Xanthomatose und eine schwere hämorrhagische Diathese aufwies.

Bezüglich der Hyperlipidämie mit Xanthomatose beim gamma-Plasmozytom kommen wir zu der Arbeitshypothese,daß die Bildung der Lipide eine zelleigene Leistung des Plasmozytoms darstellt und als eine eigene Spielart der Erkrankung aufzufassen ist.
Zum Abschluß:ausführliches Literaturverzeichnis.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr.med.F.THEDERING für die Uberlassung des Themas, seine Hilfe bei der Sichtung des Materials und seine wertvollen Ratschläge bei der Abfassung dieser Arbeit.

Literaturverzeichnis

A Achenbach,W.,und Kanzow: 5.Kongr.Europ.Ges.Hämat.Freiburg(1955):631

Adams,W.S.,M.D.,E.L.Alling.,M.D.,and J.S.Lawrence,M.D.:am.Jour. Med.6:141 (1949).

Alwall,N.:.....Urethane Stilbamidine in multiple myeloma.Lancet 1947,Nr.6472, 388.

Annamunthodo,H.,and Robertson,W.B.:Primary Plasmocytoma of the stomach.Brit.Jour.Surgery 46:449.

Apitz,K.:.....Klin.Wschr.1940/II, 1025 und 1058.

Arel,F.(1946):..J.Internat.Coll.Surg., 9, 225.

Arnold,J.:.....Arch.path.Anat.,57, 297 (1873)

B Bartelheimer,H.,und Maurer,H.J.:Diagnostik der Geschwulstkrankheiten. G.Thieme-Verlag Stuttgart,1962.

Bastrup-Modsen,P:(1947)zitiert bei Hamptom,J.M.,und Gandy,J.R.(1957)

Batt,S.:.....zitiert bei Bayrd und Heck:multiple myeloma -A review of 83 proved cases- The Jour.of the Am.Med.Ass. 133:147,Jan.18, 1947.

Bayer,C.:.....Dtsch.Arch.klin.Med.200,579 (1953)

Bayrd,E.D. und Heck,F.J.:Multiple myeloma -a review of 83 proved cases-. J.A.M.A.,133-147, 1947.

Beblinger,W.:...Mult.Myelome mit verschiedener Ausbreitung.Frank.Z. Path.6,112 (1911).

Bell,E.T.:.....Renal Lessions associated with multiple myeloma, Am.Jour.Path. 9:393-419 (July) 1933.

Bence-Jones,H.:.On a new substance in the urine of a Patient with mollities osseum.Phil.Tr.Ry.Soc.London,138:55,1848.

Benda,L.,Deutsch,E.,und Mammen,E.:Wien.klin.Wschr.(1958):559.

Bennhold,H.:....Diskussion über Fragen der Bluteiweißnomenklatur. 66.Kongr.Ges.Inn.Med.Wiesbaden 1960.

Bennhold,H.:....Aufschrieb aus seinen Vorlesungen.Tübingen 1956.

Berlin,R.:.....A case of myeloma with symptoms from the nervous system. Acta med.scand.(Stockh.)Suppl.170,156 (1946)

Berneaud-Kötz,G:Zur Pathophysiologie extremer Paraproteinämien. (Beobachtungen am Auge)66.Kongr.d.Inn.Med.Wiesbaden 1960 (910).

Beyer,G.:.....Zur Frage der Spontanheilung eines malignen Myeloms. Zbl.Chir.1942, 781.

Bianchi,V.,Giampalmo,A.,ed Marmont,A.:Contributto a la conoscenza della gelificazione plasmatica "a frigore" e de la plasmocitosi aleucemica emogelificazione(gel-plasmocitomatosi). Minerva med.40 II,101 (1949).

Bichel,J.,Effersoe,P.,Gormsen,H.,Harbor,N.:Acta radiol.,Stockh., 37,196 (1952).

Bing,J.,and Plum,P.:Serum proteins in leucopenia (contribution on the question about the place of formation of the serum protein).Acta med.scand.(Stockh.)92,415 (1937).

Bock, H.E.: Zur Therapie der Plasmozytome (Kahlersche Krankheit). Méd. et Hyg. Genf 1959: 439

Brass:.....zitiert bei Sarre:Nierenkrankhtn.Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1959):268.

Braumann,J.,Fr.Gregoire,P.,Lambert,P.,Kleintyness,Fr.,et Danis,P.: un cas de myélome á cryoglobuline.Acta clin.belg. S 8,333 1953.

Brehmer,W.,and Lübbers,P.:Virchows Arch.path.Anat.318,394 (1950).

Brown,C.R.,und Liber,A.F.:Arch.Path.(Lab.Med.),28,112 (1939).

Brownell,E.:....zitiert bei Hegglin:Diff.Diagnose Inn.Krkhtn. G.Thieme,Stuttgart 1960 (668).

Brunner,W.:.....Das solitäre medulläre Plasmozytom.Dtsch.Z.Chir. 257, 718 (1943).

Brunsting,L.A.:.Proc.Mayo Clin.22,67 (1950).

C Carson,C.P.,Ackerman,L.V.,and Maltby,J.D.:Plasma cell myeloma. Ann.J.Clin.Path.25:849, 1955.

Chestermann:....zit.bei Brunner.Dtsch.Z.Chir.257,718 (1943).

Cohn,.Hall,.und Gross: Lancet 1943, 140.

Colombo,P.:.....Sul descorso spontaneamente remittente di un plasmocitoma diffuso tipo gamma.Policlinico 55,1340 (1948).

Couret,J.S.:....Amer.J.clin.Path.,16, 213, (1946).

Craddock,Ch.G.,Adams,W.S.,und Figueroa,W.G.:J.Lab.Clin.Med.42 (1953) 847

D Dahlin,D.C.:....Bone tumors.Springfield,Illinois.Charles C.Thomas 1957

Dalrymple,J.:...On the microscopical character of mollities osseum. Dublin Quart.J.M.Sc.,2:85,1845-46 (zit.auch b.Adams).

Dolin,S.,und Dewar,J.P.:Amer.J.Path.32,83 (1956)

vanDommelen,C.K.V.:Multipel Myeloom.Acad.Proefschr.Amsterdam 1955.

E Ehrich,E.E.:....Uber das Wesen der Nephrose.Zbl.Path.89,354 (1952/53).

Ellinger,A.:....Das Vorkommen des Bence-Jones-schen Eiweißkörpers im Harn bei Tumoren des Knochenmarkes und seine diagnostische Bedeutung.Arch.f.klin.Med.,62:254, 1889.

Ende,N.,Daron,P.B.,Richardson,L.K.,Raider,L.,und Ziskind,J. Radiology 55,207 (1950).

Esposito,J.J.,und Stout,A.P.:Amer.J.Roentgenol.,53, 33 (1945).

Ewing,J.and Foot,.:Neoplastic diseases, ed 4.Philadelphia,W.B.Saunders Co. 1940.

F Feiereis,H.,und Sehnert,H.E.:Klin.Wschr.(1954):998.

Figi,F.A.,Broders,A.C.,and Havens,F.Z.:plasma cell tumors of the upper part of the respiratory tract.Ann.otol.,Rhin.& Larynx 54:283, 1945.

Fleischhacker,R.,und Klima,R.:Folia haemat.(Leipzig)56,5 (1936).

Foa,P.:.....zit.bei Bayrd und Heck.

Frame,B.,M.D.,Pachter,M.R.,M.D. and Nixon,R.K.,M.D.:Myelomatosis with Xanthomatosis,Ann.of Int.Med.Vol.54,Nr.1 Jan.1961 Detroit.

Frame,B.:.....Persönliche Mitteilung - Februar 1963

G Gehmacher,K.,Herold,G.,und Reimer,E.E.:Wien.Z.f.Inn.Med.35 (1954):245

Geschickter und Copeland:Arch.Surg.(Chicago) 16,807.

Gross,P.,Weicker,H.:Die Bedeutung des Lipoidelektrophoresediagramms. Klin.Wschr.32:509, 1954.

Gross,R.,und Bock,H.E.:Erkrankungen der Leukopoese (Leukozytopathien) und des Retikulo-Histiozytären Systems.Klin.d.Gegenw. 10.Band 1960.

diGuglielmo,R.:.I.Plasmocitomi,Roma 1955 Abbruzzino.XIV Congr.Soc.Ital.

Gupta,D.N.:.....Indian J.med.Sci.,7, 47 (1953).

H Hagelstam,L.:...Acta chir.Scand.109,384 (1955).

Hamptom,J.M.,und Gandy,J.R.:Ann.Surg.,145,415 (1957).

Hansen,E.:.....Knochenmarksbefunde bei Dystrophie.Folia haemat.Leipzig 71 (1952):215.

Harders,H.:.....Dtsch.med.Wschr.82,71 (1957).

Hartmann,F.:....Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens von Serum- und Urineiweiß beim Plasmozytom.Dtsch.Arch.klin.Med.196,161 (1949).

Hayes,D.W.,Bennet,W.A.,und Heck,F.J.:Arch.Path.(Lab.Med.)53,262 (1952).

Hecker,H.v.,und Thews,K.:Myelom und Unfall.Röntgenpraxis 1939,304.

Hefferman,A.:...Lancet,1, 910 (1947).

Hegglin,R.:.....Diff.Diagn.Inn.Krktn.G.Thieme Verlag Stuttgart 1960.

Heilmeyer,L.,und Begemann,H.:Blut und Blutkrankheiten.Hdbuch d.Inn.Med. Springer-Verlag,Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951 4.Aufl.

Heilmeyer,L.:...Rezeptbuch.11.Auflage 1960.Fischer-Verlag.Stuttgart.

Hellner,H.,und Poppe,H.:Röntgenol.Diif.Diagn.d.Knochenerkrkgn. G.Thieme-Verlag.Stuttgart 1956.

Hellwig,C.A.:....Extramedullary plasma cell tumors as observed in various locations.Arch.Am.Path.36:95, 1943.

Heuchel,G.:.....Die Niere bei chronischer Pathoproteinämie.66 Kongr. d.Ges.f.Inn.Med.Wiesbaden 1960.

Hill,R.M.,Mulligan,.R.M.Dunlop.,S.G.:Plasma cell myeloma associated with high concentrations of plasma lipoprotein. Amer.J.Path.24:688, 1948.

Hinkel,C.L.:.....zitiert bei Esposito und Stout (1945).

Hodler,J.:.....Uber das Vorkommen osteoplastischer Knochenveränderungen bei der Kahlerschen Krankheit.Schweiz.med.Wschr.88 1958 , 1065.

Höpker,W.:.....Die Nierenfunktion der Plasmozytomkranken.Dtsch.med. Wschr. 1948, 154.

Hollan,S.:.....Transactions of the Sixth Congr.of the European Society of Haematology,Copenhagen,1957,Pt.2,p 108 in discusion of Lennard-Jones.

Horster,J.A.:....Zur Frage der Urethanbehandlung des Plasmozytoms.Med. Monatsschrift 1948,256.

I Indoe,Mac.:and Tilley:zit.bei Heylmeyer.Handbuch d.Inn.Med.Bd.II. 1951.

Ingegno,A.P.:....Gastroenterology,26,89 (1954).

J Jackson jr,-Parker,H.P. and Bethea,J.M.:Plasmocytoma and their relation to multiple myeloma.Amer.J.med.Sci.181,169 (1931).

Jacobson,V.C.:...A case of multiple myelomata with chronic nephrita showing Bence-Jones protein in urine and blood serum. J.Urol.1:167,1917.

Jaeger,E.:.....Z.Krebsforschung,52,349 (1942).

Jochmann,G.,und Schumm,O.: Z.klin.Med.46,445 (1902).

K Kahler,O.:.....Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms:Beobachtung von Albuminosurie.Prague.Med.Wschr.,14:33,1889.

Kanzow,U.:.....Medizinische (1959):1352.

Kautzsch,E.:.....Klin.Wschr.(1957):77.

Kilburn,K.H.,M.D.;Schmidt,A.,M.D.:Intrathoracic Plasmocytoma, Arch.Int.Med.106:862,Dec.1960.

Klingemann,H.:...Ärztl.Wschr. 1949:178.

Knedel,M.:.....Habilitationsschrift,München 1961.

Kopac,M.J.:.....Trans.N.Y.Acad.Sci.8,5 (1945).

Kreibich:.....zit.bei Heilmeyer und Begemann.Hdbuch Bd.II.1951.

Kubota,Ch.,Steven,O.,Schwartz und F.W.Putnam:Multiple myeloma:correlation the marrow and electrophoretic findings.Acta haemat. Basel-New York.Aug.1956 Vol.16 B.No.2 (105).

Küchmeister,H.:..Klinische Funktionsdiagnostik.G.Thieme Verlag 1958 (38)

L Laurentius:.....Mschr.Kinderheilkunde.73,95 (1938).

Leibetseder,F.,Hugentobler,F.,Wunderly,C.,Wuhrmann,F.:Untersuchungen über die Serumlipoide und -proteine.Wien.Ztschr.Inn. Med. 32:1. 1951.

Lennard-Jones,J.E.,M.A.,M.B.,M.R.C.P.:Myelomatosis with Lipaemia and Xanthomata.Brit.J.Med.(March)1960:781-783.

Lennard-Jones:...persönliche Mitteilung,Februar 1963.

Lever,W.F.,Smith,P.A.J.,and Hurley,N.A.:J.invest.Derm.,22,33.(1954).

Lewis,L.A.,Page,I.H.:Serum proteins and lipoproteins in multiple myelomatosis,Amer.J.Med.17:670,1954.

Lichtenstein,L.,und Jaffé,H.L.:Arch.Path.(Chicago)44,207 (1947).

Loeliger,H.,und Hers,J.F.Ph.:Thromb.Diath.haemorrh.1 (1957):499.

Longsworth,L.G.,Shedlovsky,T.,and McInnes,D.A.:electrophoretic platterns of normal and pathological human blood serum and plasma. J.Exper.Med.,70:399,1939.

Lüscher,E.F.,Labhart,A.,und Uehlinger,E.:Helvet.med.Acta 16 (1949):283

Lüscher,E.F.,Labhart,A.:Sf.Schweiz.med.Wschr.79 (1949):598.

M MacIntyre,W.:....Case of mollities osseum and fragilitas osseum,accompanied with urine strongly charged with animal matter. Med.Chir.Med.chir.Tr.,33:211,1850.

Magnus-Levy,A.:..Acta med.scand.95,217 (1938).

Malmros,H.,Swahn,B.,and Truedson,E.:Acta med.Scand.149,91 (1954)

Mandema,E.:.....Over het multipel Myelloom,hez solitaire Plasmocytoom en de Macroglobulinämia.Acad.Proefschr.Groningen 1956.

Martini,G.A.,und Engelkamp,H.:Dtsch.med.Wscgr.77 (1952):833.

Markhoff,N.:.....Über Kristallbildung(ij) in der Hornhaut bei der Urethantherapie des Myeloms.Schweiz.med.Wschr. 1948,987.

Marx,R.:.....Blut 1 (1955):43.

Merrit,J.F.:.....Ann.Surg.,142,881 (1955).

Mielke,H.G.and Hilscher,W.:Differential diagnosis of Plasmocytoma-like gamma-Globulin Increases.Mnchr.med.Wschr.,100:720 (May 2) 1958.

Miescher,P.,und Vorlaender,K.O.:Immunopathologie in Klinik und Forschung und das Problem der Autoantikörper.G.Thieme-Verlag Stuttgart 1961.

Moench,A.:.....Neuere Untersuchungen über die Pathogenese des nephrotischen Syndroms. 3.Freiburger Symposium.Springer Verlag Berlin-Heidelberg 1954.

Møller,K.O.:.....Pharmakologie.Verlag Benno Schwabe & Co.Basel-Sttgt.1958

Moreau und von Bogaert:zit.bei Jaeger,E.(1942).

Morley und Bentley:Lancet 1943,138.

Moutte,G.,Laffargue,P.und Eisenbeth,R.:Algérie med,55,1009 (1951).

Müller,H.:.....A case of Macroglobulinämia.Contribution to the Differential diagnosis of Purpura hyperglobulinämica. Münchner med.Wschr.,96:221 (Febr.) 1954.

N Nikkilä,E.:.....Scand.J.clin.Lab.Invest.,5 Suppl.(1953)8.

Noetzel,:.....zit.bei Bartelheimer und Maurer.

Nonnenbruch,W.:..Das extrarenale Nierensyndrom.Dtsch.Arch.klin.Med. 189,56 (1956).

North,J.P.:.....Bull.Buffalo gen.Hosp.,2,81 (1924).

P Patek,A.J.,and Castle,W.B.:Amer.J.med.Sci.191,788 (1936).

Pelagatti,V.:....Arch.ital.Mal.Appar.diger.10,174 (1941).

Pende,G.,und Chiarioni,T.:aspetti della Malattia plasmocitomatosa. Parma 1953.

Perlzweig,Delrue und Geschickter:J.Amer.med.Ass.90,755 (1928).

Petrides, Pe. und Moncke, Ce.: Ein Beitrag zur Therapie des Plasmozytoms. Vhdlg. Dt. Ges. Inn.Med. 65-1959:211 München I.F. Bergmann

Petzold,F.A.:....Lipide und Lipoproteide im Blutplasma.Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961 (263).

Polazzo,M.:.....Plasmocitoma dello sterno in un indigeno della Cirenaica.Giorn.Med.mil.90,485 (1942).

Putnam,F.W.:.....Science 122,275 (1955).

Putnam,F.W.,und Miyake:zit.bei Heuchel,G.Die Niere bei chronischer Pathoproteinämie.

R Rohr,K.:.....Das menschliche Knochenmark.3.Auflage.G.Thieme-Verlag.Stuttgart 1960.

Randerath,E.:....Diskussion uber Eiweißnomenklatur.66 Kongr.d.Ges.f.Inn. Med.Wiesbaden 1960 (Verlag von J.F.Bergmann.München).

Ratnoff,O.D.:....J.clin.Invest 31 (1952):521.

Ratnoff,O.D.:....J.clin.Invest 32 (1953):596.

Ratnoff,O.D.:....Johns Hopkins Hospital Bull.84 (1949):29.

Razzaboni:.....Zit.bei Vallone,D.

Riva,G.:.....Die klinische Bedeutung des Serumeiweißbildes. 66.Kongr.d.dtsch.Ges.f.Inn.Med.Wiesbaden 1960.

Ruland,L.:.....Langenbecks Arch.(1954).Fortschr.Röntgenstr.,80,762.

S Sachs,B.A.,Cady,P.,Ross,G.:Abnormal lipid-like material and carbohydrate in sera of patients with multiple myeloma.Amer.J.med. 17:622 1954.

Sailer,S.,und Eber,O.: Über eine schwere,komplexe Gerinnungsstörung bei einem gamma-Plasmozytom mit gleichzeitiger Lebercirrhose und massiver Hämosiderose.Wien.med.Wschr. Nr.44 (1960) (s.901-907).

Sandkühler,St.:..Begriff und Beurteilung der Knochenmarksinsuffizienz. Med.Klin.1948,221.

Sandkühler,St.:..Zur Klinik der Plasmozytomniere.Dtsch.Arch.klin.Med. 193,434 (1948).

Sandkühler,St.:..Das heutige Bild des Plasmozytoms.Dtsch.Arch.klin.Med. 193,434 (1948).

Saphir,O.:.....A text on systemic Pathology.Vol.II.Grune & Straton New York and London 1959.

Sarasin,P.:.....zit.bei Hampton und Gandy.

Sarre,H.:.....Nierenkrankheiten.G.Thieme-Verlag.Stuttgart 1959.

Schmid,J.:.....Die Blutgerinnung,Wien,Maudrich 1951.

Schmidt,A.:.....Zur Blutlehre,zit bei Sailer und Eber.

Schnack,H.,und Steffenelli,N.:Wien.klin.Wschr. 1954,862.

Schneiderbaur,A.:Wien.med.Wschr. 1954,472.

Schulte,G.,und Lings,H.:Röntgen- und Urethanbehandlung der Leukämien und artverwandter Tumoren.Strahlenther.78,245 (1949).

Schumann,H.D.:...Arch.klin.Chir.,275,89. (1953).

Schwander,H.,Estes,J.,and Cooper,W.G.:Plasmocytoma of the stomach. Am.J.of Path.23:237,1947.

Schwartz und Putnam:siehe Kubota.

Schwarzkopf:.....zit.bei Heilmeyer L.i.Hdbuch.d.Inn.Med.Bd.II,1951.

Shapiro,H.,and Watson,R.J.:Splenic aspirations in multiple myeloma. Blood 8 (1953):755.

Snapper,I.,Turner,L.R.,und Moscovitz,H.L.:Multiple myeloma.Grune & Stratton New York 1953.

Spiller,U.,und Revetas,A.:zit.bei Heilmeyer.Hdbuch d.Inn.Med.Bd.II,1951.

Starcich,R.:.....Histopathological and microradiographical observations on myelomatous osteopathy.Acta haemat.(Basel)18 (1957):113.

Steinmann,B.:.....Über azurophile stäbchenförmige Einschlüsse in den Zellen eines multiplen Myeloms.Dtsch.Arch.klin.Med. 185 (1939):49.

T Ten-Thije,O.J.:..Acta med.Scand. 153,253 (1956).

Thannhauser,S.J.:Lipidoses, 3erd ed.,p.360.Grune & Stratton 1958 New York - London.

Thedering,F.:....Persönliche Mitteilungen.
siehe auch Vüllers und Thedering.

Thrower and Valentine: Lancet1943,133.

Tischendorf,W.:..Handbuch der Inn.Med.Bd.VI/1er Teil .Springer-Verlag. Berlin-Göttingen-Heidelberg.

Tischendorf,W.:..Zur extramedullären Entwicklung und leukämischen Ausbreitung des Plasmozytoms.S.Dtsch.med.Wschr.1947 693.

Toshida,K.,Takagi,Z.,Kojuma,M.:Acta haematol.Japan 18,124 (1955).

Trubowitz,S.:....Blood 5,581 (1950).

U Undritz,E.:.....Helv.med.Acta 5, 548 (1938).

V Vallone,D.:.....Ann.ital.Chir.,9,20 (1930).

Vasiliu,T.,und Popa,R.:C.R.Soc.Biol.,Paris,98,738.

Verstraete,M.,und Vermylen,C.:Acta haematol.22 (1959):240.

Vüllers.,und Thedering,F.:über die kombinierte Prednison,Vigantol und Anabolika-Therapie beim Plasmozytom.Orig.Manuskript.

W Waldenström,J.:..Ergebnisse der Inn.Med.u.Kinderheilkunde.9.Bd. Springer-Verlag 1958.

Waldenström,J.:..Advanc.intern.Med.5,398. (1952).

Waldenström,J.:..Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie. Schweiz.med.Wschr.1948,927.

Wallgren,A.:.....Virchows Arch.path.Anat.232 (1921).

Watson,J.:.....zit.nach Adams et al.

Weicker,H.,Breddin,K.,und Röttger,K.:Dtsch.med.Wschr.(1956):655.

Weicker:.....Der Nachweis von acetonunlöslichen Lipoproteinen im Plasmozytomeiweiß und Bence-Jones-Eiweißkörper. Dtsch.Arcgh.klin.Med.203,79 (1956).

Weissenbach et Lievre:zit.bei Heilmeyer.Handbuch Bd.II.1951.

Wenzl,M.:.....Thoraxchirurgie 1,471 (1954).

Wintrobe,M.M.,und Buell,M.W.:Bull.Johns Hopk.Hosp.52,156 (1933).

Wuhrmann,F.,und Wunderly,Ch.:Die Bluteiweißkörper des Menschen. Verlag Benno Schwabe u.Co.Basel-Stuttgart (1957).

... ...

- -

Lebenslauf

Ich -Germán Duque-Mejía- bin am 24.Oktober 1933 als Sohn des Export-Kaufmanns Alfonso D u q u e und seiner Ehefrau Inés geborene Mejía in El Libano (Provinz Tolima) Kolumbien (Südamerika) geboren.
Ich bin der vierte von fünf Geschwistern und wurde im römisch-katholischen Glauben erzogen.

Von 1938 bis 1943 besuchte ich in Popayán (Kolumbien) die Grundschule. Anschließend kam ich nach der Stadt Manizales,wo ich an dem dortigen Gymnasium "Unserer Lieben Jungfrau" die ganze höhere Schule mit Erfolg durchlief.Ende November 1951 erteilte mir das Erziehungsministerium (Abteilung Abiturwesen) meines Landes den Titel eines Baccalaureats, der zum Universitätsstudium berechtigt und welcher dem deutschen Abitur in etwa gleich kommt.

Mitte des Jahres 1952 inmatrikulierte ich mich in der medizinischen Fakultät der "Universidad Central" in Madrid (Spanien).Nach Abschluß des ersten medizinischen Semesters kam ich auf Anraten des deutschen Kulturattachées in Madrid nach Tübingen.Ich befaßte mich zunächst mit dem gründlichen Erlernen der deutschen Sprache und konnte zum Winter-Semester 1953 an der dortigen medizinischen Fakultät mit meinem Studium beginnen.Nach Beendigung des fünften vorklinischen Semesters bestand ich die ärztliche Vorprüfung.

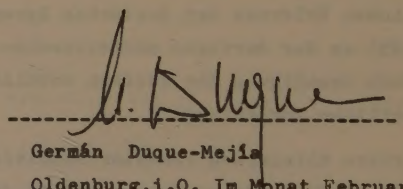
Die zwei ersten klinischen Semester absolvierte ich in Hamburg.Danach kehrte ich nach Tübingen zurück,wo ich in der zweiten Hälfte des Jahres 1959 nach Beendigung des elften medizinischen Semesters das medizinische Staatsexamen mit dem Gesamturteil "gut" bestehen konnte.

Seit Oktober 1959 bin ich in Oldenburg,wo ich im hiesigen Pius Hospital bis Ende 1961 als Medizinalpraktikant tätig war.Nach Beendigung der vorgeschriebenen Medizinalpraktikantenzeit auf den Abteilungen für Frauenheilkunde,Chirurgie und Innere Medizin erteilte mir der niedersächsische Sozialminister (IV Az.2-D/245) von Hannover und mit dem Datum des 22.Januar 1962 die Erlaubnis zur Ausübung der ärztlichen Tätigkeit an den Krankenhäusern des Landes Niedersachsen.Ich habe praktische Ärzte in ihrer Praxis voll vertreten und medizinische Gutachten erstattet.
Bis November 1962 war ich als Assistenzarzt an der Oldenburgischen

Frauenklinik tätig.
Schon vor Abschluß meiner Tätigkeit an der Landesfrauenklinik erhielt ich von Herrn Professor Dr. F. Thedering ein Thema für die Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin einer Hohen Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen.

Nach Abschluß des Promotionsverfahrens werde ich in meine Heimat zurückkehren,wo ich mein medizinisches Wissen und Können meinen Landsleuten und der "Universidad del Cauca" in Popayán (Kolumbien) zur Verfügung stellen werde.

Diese Inaugural-Dissertation reiche ich ein zum Abschluß meines zehnjährigen Aufenthaltes in Deutschland,wo ich nicht nur einen Lebensberuf erlernen durfte,sondern auch unzählige Freunde und wunderbare Erfahrungen gemacht habe.
Ich gehe in meine ferne Heimat zurück als Freund dieses Landes, das mich geformt hat und werde es immer in dankbarster Erinnerung behalten.



Germán Duque-Mejía
Oldenburg,i.O. Im Monat Februar 1963

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen